Lezione di Fisiologia I e biofisica del 1/10/2012

Biagio Anselmi Prof. Tassinari   01/10/2012

FISIOLOGIA I

INTRODUZIONE

La fisiologia si pone l'obbiettivo di indagare la catena di eventi che ha portato all'insorgere di un determinato fatto fisiologico.

Ad esempio: -Perché quando si corre il cuore batte più forte? (es. di domanda d'esame);

-Per quanto ci si sforzi a fine respirazione rimane aria nei polmoni;

-Ogni giorno si deve eliminare un dato volume di liquidi con le urine;

-Molecole dell'ambiente ci fanno sentire sapori e odori (gli stimoli chimici fanno variare il potenziale delle cellule eccitabili);

-Il pensiero è veloce (perché è veloce, quanto è veloce, su quali elementi strutturali si basa …);

Un aspetto importante è che queste situazioni vanno studiate analiticamente ad ogni livello strutturale in gioco (molecole, cellule,tessuti, organi …) per arrivare alla sintesi della risposta.Le parole hanno sempre almeno un significato o più di uno, per esempio quando diciamo: 'quando si corre il cuore batte più forte' possiamo voler dire che aumenta la frequenza (controllo sulla frequenza cardiaca) o che aumenta la forza (controllo sul volume emesso ad ogni battito), entrambe giuste e vere in contemporanea.Il controllo sulla frequenza e sul volume dipendono da elementi strutturali diversi a livello istologico-cellulare: per quanto riguarda la frequenza il responsabile è il miocardio specifico, per quanto riguarda la forza il miocardio aspecifico. Ad un livello strutturale inferiore,i due miocardi funzionano diversamente perché la membrana delle loro cellule contiene due tipi diversi di canali (le aperture che fanno passare cariche) che sono a loro volta regolati in modo differente dal sistema nervoso autonomo(simpatico e parasimpatico).

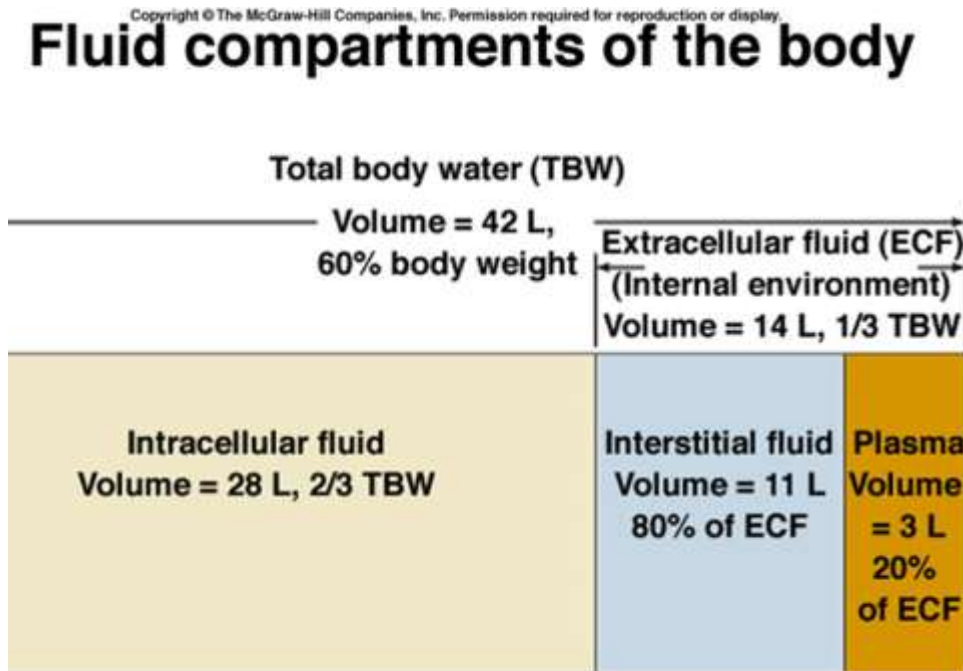
Un altro aspetto della fisiologia è quello di chiarire **le relazioni di causa ed effetto**: succedono certe cose perché ci sono certe basi fisiche, **senza alcun finalismo** in quanto i meccanismi fisici sono rivolti alla sopravvivenza dell'organismo ma di per se il meccanismo stesso non è cosciente che la sua messa in azione serve a far sopravvivere l'individuo (anche se il meccanismo è stato selezionato dall'evoluzione per garantire la miglior sopravvivenza.)Un esempio in questo senso (relazione causa-effetto) può essere il seguente:

-A fine espirazione forzata rimane aria nei polmoni, perché?(L'aria che rimane a fine espirazione mantiene un certo livello di ossigenazione e una certa espansione alveolare, ma non sono questi i motivi reali, sono entrambe conseguenze utili.) La contiguità, mediata dal liquido pleurico, fra i due foglietti delle pleure fa si che il polmone non possa staccarsi dalla pleura viscerale che attraverso il liquido aderisce a quella parietale che riveste la parete toracica. Il torace non può ridurre più di tanto il suo volume perché ha un' impalcatura ossea (coste ecc…) e quindi il polmone non può staccarsi ed espellere tutta l'aria anche in un'espirazione forzata. Quindi nel polmone rimane aria non perché impedisce il collasso ma perché esso è adeso alla gabbia toracica. Una ferita del polmone può far entrare aria fra le pleure interrompendo la contiguità e liberando il polmone, che espelle il volume residuo di aria al suo interno.

Parla degli Obiettivi, Programma e Testi da adottare vedere slide 6-7-8

Dice inoltre che i numeri sono importanti, quindi ricordarsi per esempio la concentrazione degli ioni o quanto sangue viene espulso da un ventricolo ad ogni battito….

COMPARTIMENTI IDRICI-OMEOSTASI-MOVIMENTO DI SOSTANZE

Siamo passati nel corso di milioni di anni di evoluzione dall'essere un organismo unicellulare a uno multicellulare, in cui c'è stata anche una differenziazione di organi e apparati. L'essere unicellulare prende dall'esterno i nutrienti e li espelle una volta elaborati. Noi abbiamo sviluppato un apparato digerente che svolge questo compito, con un torrente circolatorio che porta alle singole cellule i nutrienti, l'ossigeno e raccoglie i prodotti di rifiuto. Riporta inoltre l'anidride carbonica ai polmoni e viene depurato dal filtro renale. L'essere multicellulare comporta, rispetto all'unicellulare, che le singole cellule differenziate, al cui interno vi è il citoplasma, siano a contatto con liquido extracellulare interno e non con un mezzo esterno all'organismo (come accade nell'unicellulare). Il mezzo interno ha la stessa composizione in tutto l'organismo avendo tuttavia composizione diversa dal contenuto delle singole cellule. L'essere pluricellulare è caratterizzato da una suddivisione in compartimenti alla base della quale c'è la membrana cellulare. Un esempio è considerare i diversi compartimenti idrici dell'organismo (riferito ad un peso corporeo medio di 70kg):

Partendo dal fatto che il 60% del peso corporeo è dato dall'acqua, di questo:

-2/3 del liquido è intracellulare

-1/3 del liquido è extracellulare: di cui una parte sta nei vasi (plasma) e una parte è fuori sia dai vasi che dalle cellule (liquido interstiziale)

Il volume totale del sangue, considerando anche la parte corpuscolata risulta essere 6L. L'ematocrito definisce il rapporto fra parte liquida e parte cellulare del sangue, permettendo di ricavare il volume di sangue conoscendo il volume di plasma. La parte liquida è un po' più della metà del totale. Il liquido extracellulare costituisce il mezzo interno.

L'omeostasi è il mantenimento della composizione idroelettrolitica del mezzo interno. Estendendo il significato è quindi l'insieme dei meccanismi che, dalla cellula fino all'organismo, mantengono la costanza della composizione del mezzo interno. Esistono situazioni che perturbano questa costanza: alcuni parlano di allostasi per intendere le funzioni dell'organismo che affrontano variazioni riconducendole ad una generale costanza (*discorso di difficile comprensione, credevo il prof volesse intendere ciò. Comunque il professore stesso dice di non soffermarsi troppo su questo concetto NdR)*. L'effetto dei compensi dell'organismo è volto a mantenere l'omeostasi. Nel 1847 Claude Bernard, definisce il liquido extracellulare: "È la fissità dell'ambiente interno che consente una vita libera e indipendente...Tutti i meccanismi vitali, per svariati che siano, hanno un unico oggetto, quello di mantenere costanti le condizioni di vita nell'ambiente interno". Uno degli elementi determinanti per mantenere la distinzione fra ambiente interno ed esterno delle cellule è la membrana cellulare. Attraverso questa, il passaggio di sostanze e molecole è molto controllato e la conseguenza è che la composizione idroelettrolitica, ma anche di molecole più grandi (amminoacidi e glucosio), è molto diversa da un lato all'altro della membrana. Quindi è determinante per la separazione dei compartimenti idrici dell'organismo.

TABLE 6-1 COMPOSITION OF EXTRACELLULAR AND INTRACELLULAR FLUIDS		
	Extracellular concentration, mM	Intracellular concentration,* mM
Na^+	145	15
K^+	4	150
Ca^{2+}	1	1.5
Mg^{2+}	1.5	12
Cl^-	110	10
HCO_3^-	24	10
P_i	2	40
Amino acids	2	8
Glucose	5.6	1
ATP	0	4
Protein	0.2	4

LA FUNZIONE DELLA MEMBRANA CELLULARE È DETERMINANTE PER LA SEPARAZIONE E LA COMPOSIZIONE DEI COMPARTIMENTI IDRICI DELL'ORGANISMO

Da ricordare la concentrazione delle prime 3 righe gli altri sono solo accennati (quindi per sodio,potassio e calcio sapere le concentrazioni, per gli altri solo se sono concentrati più fuori o dentro la cellula). **Il sodio è 10 volte più concentrato all'esterno della cellula rispetto all'interno, il potassio è circa 30 volte più concentrato all'interno della cellula rispetto all'esterno.** Poiché le cellule originano da altre cellule ognuna nasce con questa differenza di concentrazione. Il calcio è quello che ha la maggior differenza fra i due versanti della membrana (10000 volte più concentrato fuori), infatti il calcio fa da segnale in diversi sistemi cellulari sfruttando questa enorme differenza fra esterno e interno (di ben 4 ordini di grandezza).

LA MEMBRANA CELLULARE

La membrana è composta da un doppio strato di fosfolipidi in cui sono intercalate proteine di vario tipo:

-integrali che sono tutte all'interno della membrana;

-periferiche, solitamente enzimi, che si trovano preferibilmente sul versante interno della membrana;

Le proteine integrali transmembrana hanno funzione o di canale o di trasportatore. Nel caso siano proteine canale, hanno al loro interno spazi acquosi in cui transitano varie sostanze fra cui ioni, ma anche l'acqua come nel caso delle acquaporine. I canali possono essere aperti o chiusi. I trasportatori sono molecole che cambiando conformazione spostando da un versante all'altro delle sostanze. Il confine non è così netto, tanto che alcuni testi li chiamano tutti trasportatori, ma è comunque meglio mantenere la distinzione. Attraverso le proteine transmembrana e attraverso l'interstizio avvengono i movimenti di molecole per diffusione o per trasporto mediato.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 2/10/2012

ANDREA BENETTI 02/10/2012

FISIOLOGIA 1 E BIOFISICA

Abbiamo iniziato a parlare dei compartimenti idrici separati dalla membrana cellulare e siamo arrivati a parlare del **movimento di sostanze nell'organismo.** In generale diciamo che esso avviene tra il circolo e l'interstizio e tra l'interno e l'esterno della cellula.

Ci sono vari modi di inquadrare e classificare questi diversi meccanismi che presiedono al movimento di sostanze:

A) FLUSSO MASSIVO

Il primo meccanismo è quello che si chiama **flusso massivo**, in cui una quantità di sostanza, di acqua, piccole molecole, di ioni, si spostano massivamente tutte insieme nella stessa direzione in quanto c'è dietro una forza esterna. Una forza esterna spinge tutte le componenti di un fluido, dei soluti che stanno nel fluido, liquido o aeriforme che sia, nella stessa direzione; sono interazioni macroscopiche rispetto a meccanismi molecolari di cui parleremo; (*sono esempi di flusso massivo, ndr*) ad esempio lo spostamento dell'acqua, ioni e piccole molecole attraverso l'endotelio dei capillari, oppure il caso dell'aria; noi stiamo focalizzandoci su molecole, ioni, ma in realtà anche all'interno dei vasi e non solo tra i vasi e l'interstizio c'è flusso massivo: il plasma e i globuli rossi si muovono per flusso massivo, c'è dietro la forza impressa dalla contrazione cardiaca che spinge il sangue in circolo e che spinge il plasma attraverso l'endotelio. Generalizzando quindi lo stesso flusso ematico quindi è un flusso massivo. Un altro flusso massivo è quello dell'aria attraverso le vie aeree dove vedremo le forze che creano i gradienti di pressione che spingono l'aria all'interno e all'esterno nell'inspirazione e nell'espirazione attraverso le vie aeree. Così come il flusso urinario è un flusso massivo spinto da pressione e forze muscolari dei detrusori. Dunque il flusso massivo è una definizione generale e che comprende le diverse funzioni qui sotto elencate.

(diapo 17)

B)DIFFUSIONE

Quando si faranno i capillari, vedremo che accanto al flusso massivo dipendente da forze idrostatiche, a loro volta generate dalla contrazione cardiaca, attraverso i capillari ci sono anche, e sono quantitativamente più rilevanti, processi di **diffusione.** Nei capillari avvengono sia il flusso massivo che la diffusione, diffusione semplice si intende chiaramente. È il secondo processo, che avviene senza spesa energetica (nel flusso massivo c'è una spesa energetica ma non dipende dalle strutture nelle quali avviene il movimento, dipende dalla contrazione cardiaca o dall'attività dei muscoli respiratori). Nella diffusione per definizione siamo di fronte ad un processo che porta a movimento di sostanze che avviene senza spesa energetica per l'organismo; non è che non ci sia in gioco energia, in realtà l'energia in gioco è quella termica dell'organismo (se siamo in vivo). È quella che da origine a moti spontanei e casuali, detti moti browniani, delle particelle, molecole e atomi e che sono proporzionali alla temperatura. Sono moti casuali delle particelle che vanno secondo un gradiente di concentrazione, da maggior concentrazione a minor concentrazione; questo avviene attraverso le membrane cellulari o l'endotelio capillare attraverso le fenestrature, quindi non attraverso la membrana ma attraverso interruzioni della membrana. È l'unico processo che avviene anche nell'interstizio (oltre al flusso massivo transcapillare, che va dal capillare all'interstizio); a differenza quindi dei processi che vedremo dopo, che riguardano solo la membrana, avviene sia attraverso membrana che nell' interstizio, da concentrazione maggiore a minore fino a raggiungere, quando è possibile, uno stato di equilibrio nel quale la concentrazione in due porzioni di un contenitore, due compartimenti, eventualmente attraverso la membrana cellulare, si eguaglia. E' solo conseguenza del moto casuale di particelle. Esiste una certa probabilità, che si può porre come esempio al 10% (ad una data temperatura per un dato mezzo per una data sostanza) di movimento di due particelle contenute in due compartimenti separati da una membrana virtuale; la probabilità di movimento in una direzione è uguale a quella in direzione opposta: vuol dire che una particella su 10 si muove in una direzione o nell'altra, per cui se un compartimento ha 30 particelle e l'altro 10 vorrà dire che se ne muoveranno 3 verso il compartimento a meno concentrazione ma contemporaneamente una (10% di 10) particella si muoverà in direzione opposta, per cui ad un certo momento la concentrazione diventa 28 (30-3+1) da una parte e 12 (10+3-1) dall'altra.

(diapo 21)

Il movimento quindi è bidirezionale, secondo la casualità della redistribuzione del soluto; si arriva all'equilibrio (se c'è tempo e permeabilità per arrivarci) quando le due concentrazioni si equivalgono. In un caso un po' più concreto vediamo

(diapo 22)

come può diffondere una molecola non carica elettricamente come il glucosio che, estremizzando la situazione, è presente a sinistra ma non a destra, si muove dal lato in cui è presente a quello in cui è assente fino ad arrivare ad una concentrazione identica ai due lati del compartimento stesso. Il fatto che si raggiunga questa parità di concentrazione in un dato tempo dipende dalla temperatura, che corrisponde all'energia fornita alle molecole, dalla quale dipende l'intensità dei moti browniani; dipende poi dalla massa della molecola e dalla superficie di scambio, dipende dal mezzo, che nell'organismo è l'interstizio o il plasma, che ha una composizione costante. Dipende anche dalla distanza che è un elemento fondamentale che condiziona i processi diffusivi e addirittura il modo in cui è fatto l'organismo, perché la maggior parte dei movimenti di sostanze avviene attraverso diffusione. Quest'immagine

(diapo 23)

rappresenta la diffusione da un vaso capillare (la maggior parte dei processi diffusivi circolo-interstizio avviene attraverso i capillari). Si stima che, a partire dalla concentrazione di glucosio nel capillare (100mg/100ml), perché si raggiunga una concentrazione vicina (90%) a quella che c'è nel capillare anche nell'interstizio (e quindi poi alle cellule) per pura diffusione attraverso i capillari a una distanza di 10 mm, il tempo medio necessario è 3,5 secondi. Per distanze brevi la diffusione è rapida, per distanze più lunghe invece i tempi diventano molto lunghi; infatti si stima che per arrivare ad una concentrazione del 90% di quella sanguigna nell'interstizio posto a 10 cm il tempo medio sia di 11 anni, cosa ovviamente incompatibile con la nutrizione dei tessuti. Quindi, dato che è la diffusione a mediare il passaggio di nutrienti e cataboliti da e verso il sangue, si capisce perché la dimensione della rete capillare sia così estesa (40000 km); nessuna cellula dista dal capillare più di 400 mm. Quando consideriamo la diffusione attraverso la membrana cellulare (le molecole che diffondono attraverso le membrane sono molecole molto piccole come i gas, acqua, e ioni) la concentrazione extracellulare rimane costante nel tempo via via che la sostanza diffonde nel piccolo volume cellulare fino ad arrivare, eventualmente, all'equilibrio (cioè fino all'eguaglianza del contenuto nell'interstizio, o nel plasma, e quello nella cellula). Non ci si arriva sempre perché la membrana, a differenza dell'interstizio, non è indifferente al tipo di soluto trasportato. Nel diagramma

(diapo25)

è rappresentato come la concentrazione cellulare possa raggiungere quella esterna in un dato tempo o impiegare più tempo o non raggiungerla mai. Questo perché appunto, oltre a temperatura, differenza di concentrazione, superficie di scambio, natura e massa della molecola e distanza, un fattore molto importante è la permeabilità a certe sostanze. Visto che la membrana ha una struttura lipidica, sostanze piccole e liposolubili penetrano bene, le sostanze più grandi o non liposolubili non penetrano. La costante di permeabilità Kp condiziona il fatto che una molecola o uno ione arrivi o meno all'equilibrio. Tutti questi fattori che controllano la diffusione sono considerati dalla **Legge di Fick** di cui si parlerà nella diffusione dei gas respiratori, che ingloba Kp e altri fattori della diffusione in un coefficiente di diffusione che si chiama D.

Quando poi parliamo di sostanze cariche c'è la **diffusione regolata**, in cui ci sono sempre in causa i fattori sopra elencati per la diffusione semplice (gradiente di concentrazione, massa molecolare, superficie di scambio, temperatura, permeabilità) ma in più ci sono caratteristiche diverse in quanto la diffusione attraverso i canali ionici permette il passaggio degli ioni, che non sono liposolubili e altrimenti non potrebbero passare. La diffusione attraverso i canali ionici è diversa rispetto a quella che avviene attraverso la matrice lipidica, o attraverso i pori per quanto riguarda i capillari, perché qui la permeabilità è variabile, poiché i canali possono essere aperti o chiusi, quindi essa dipende dal numero di canali che momento per momento sono aperti. Inoltre per ogni singolo canale (esistono diversi canali per ogni tipo ione), la quantità di ioni che esso fa passare, detta **conduttanza,** in molti casi è variabile. Quindi il numero di canali aperti e la conduttanza (quanti ioni il canale fa passare nell'unità di tempo) sono i due fattori che regolano la diffusione attraverso canali. La conduttanza è l'inverso della **resistenza**, e si misura in **Siemens (1 Si=1/1Ω).**

Altro aspetto della diffusione di sostanze cariche è che essa fa variare la carica elettrica ai due lati della membrana. Per soluzioni di più soluti, poco concentrate come sono quelle biologiche, la diffusione di ciascun soluto procede indipendentemente da quella degli altri. Negli ioni c'è da considerare, oltre alla concentrazione, il fatto che sono portatori di cariche. Per soluti non carichi, la cui diffusione non comporta spostamento di cariche, si raggiunge l'equilibrio (cioè flusso netto è uguale a 0) quando il gradiente di concentrazione â^†C si annulla. Se invece ci sono altre forze in gioco (la carica elettrica o un campo elettrico che agisce nel sistema considerato) si può raggiungere l'equilibrio (quindi flusso netto=0) in presenza di un gradiente di concentrazione diverso da zero. Quando le sostanze sono neutre, l'equilibrio (cioè flusso zero) corrisponde all'identità di concentrazione (tuttavia non sempre lo si raggiunge, perché la permeabilità lo condiziona ed è necessario abbastanza tempo). Quando invece ci sono in gioco forze elettriche, ci possono essere situazioni in cui si raggiunge l'equilibrio in presenza di ΔC diverso da 0.

Qui si può vedere che per molecole non cariche (es glucosio) e una separazione abbastanza permeabile da farlo diffondere, a partire da gradienti di concentrazione diversi si raggiungerà una parità in cui il flusso netto è 0 (anche se istante per istante ci sarà un certo numero di molecole che andrà in entrambe le direzioni, il netto è zero). Se invece ci sono sostanze cariche in una soluzione, a due concentrazioni diverse, la forza diffusiva, cioè i moti browniani, le spingono comunque da maggior contrazione a minor concentrazione, ma se noi applichiamo un campo elettrico attraverso un generatore e due elettrodi che applichiamo attraverso compartimenti separati, nel momento in cui applichiamo una certa corrente elettrica succede che noi attiriamo le particelle che stanno diffondendo. Stanno diffondendo verso destra, noi possiamo attirarle (sono particelle positive) verso sinistra, verso il polo negativo: possiamo applicare una forza elettrica tale da annullare quella che spinge per diffusione, quindi otteniamo una situazione in cui c'è un flusso netto uguale a zero, non c'è spostamento di cariche, ma siamo lontani, rimaniamo fino al limite nelle condizioni iniziali (? ndr), possiamo avere una funzione finale in cui applicando una forza elettrica equivalente a quella diffusiva, blocchiamo di fatto il flusso, che diventa 0, rimanendo lontani dall'eguaglianza di concentrazione. Se non c'è in gioco una carica elettrica si raggiunge l'uguaglianza di concentrazione a flusso netto 0; se invece applichiamo una forza elettrica possiamo bloccare il flusso applicando una forza, o meglio una differenza di potenziale, creando un potenziale negativo dal lato in cui ci sono più cariche positive in modo che le cariche positive vengano attirate; dosando il potenziale possiamo bloccare il flusso, ottenendo tale blocco a concentrazioni ben diverse dall'uguaglianza. (diapo 29)

Noi non abbiamo naturalmente dei generatori all'interno, questo è un approccio da laboratorio; nelle cellule il campo elettrico che comporta il fatto che allo stato stazionario il flusso sia 0, può essere a sua volta generato dalla diffusione di ioni. Questi ioni tendono ad obbedire alla diffusione semplice, ma spostandosi generano un campo elettrico. Qui il campo elettrico era generato artificialmente, nella realtà sono le cariche che si spostano per diffusione semplice che generano un campo elettrico.

C)TRASPORTO MEDIATO

Il trasporto mediato è differente dalla diffusione semplice e da quella regolata poiché usa delle proteine dette trasportatori, che non sono molto differenti dai canali ionici ma che spostano la molecole attraverso cambiamenti conformazionali.

Il caso più semplice (e più economico per la cellula) di trasporto mediato è detto **diffusione facilitata,** facilitata dal trasportatore. È un processo passivo, non c'è spesa energetica per la cellula come nella diffusione semplice e come essa va secondo gradiente di concentrazione, dall'esterno all'interno o viceversa. La proteina trasportatrice ha un sito di legame tipico per un dato soluto, e quando il soluto, da un lato o dall'altro, capita in contatto con questo sito, il legame con il sito determina un cambiamento di conformazione dei livelli superiori di organizzazione della proteina per cui essa si rivolta, scarica all'interno quello che ha appena legato e in questo modo trasporta, perché nel momento in cui cambia conformazione, anche la conformazione del sito di legame cambia e diventa meno affine al substrato trasportato che quindi è scaricato dall'altro lato della membrana. Il legame con il soluto determina un cambio di conformazione e un cambio di affinità.

(vedi diap 31)

Un esempio sono i trasportatori del glucosio, glucosio che prima abbiamo visto diffondere dai capillari nell'interstizio; per quanto riguarda la membrana, esso non passa attraverso i lipidi di membrana a causa delle sue dimensioni, quindi la cellula si è organizzata con dei trasportatori del glucosio. Ne sono stati caratterizzati almeno 12 tipi diversi, da GLUT1 a GLUT12, presenti sulla membrana apicale in molte cellule che garantiscono l'ingresso di glucosio secondo gradiente: il glucosio dentro la cellula viene ovviamente consumato o polimerizzato in glicogeno. Questo quindi è il caso in cui il trasporto avviene dall'esterno all'interno; si mantiene sempre un gradiente poiché all'interno il glucosio è sempre utilizzato. La diffusione facilitata comunque avviene nei due sensi, è il caso del trasporto intestinale e renale in cui trasportatori passivi permettono il deflusso del glucosio assorbito dall'intestino o riassorbito dopo la filtrazione glomerulare a livello dei tubuli renali. In questo caso quindi avviene da dentro la cellula all'esterno (attraverso l'epitelio intestinale o l'epitelio del tubulo renale).

Esistono trasportatori diversi, e l'ingresso nella cellula di glucosio è regolato e facilitato dell'insulina. Non tutte le cellule dipendono dall'insulina, ad esempio il fegato non ne ha bisogno. Ciò dipende dalla sensibilità dell'espressione dei trasportatori, che fanno tutti trasporto passivo, all'insulina. Di questi trasportatori l'espressione di GLUT4, presente nelle cellule muscolari e negli adipociti, è regolata dall'insulina. Quindi il passaggio dal livello ormonale, dato dalla produzione di insulina, al livello del meccanismo cellulare e molecolare nella cellula è dato dalla sintesi proteica di specifici trasportatori che dipendono dall'insulina e che sono espressi in tessuti come il muscolo e il tessuto adiposo, sensibili all'insulina.

Dal punto di vista del flusso che passa attraverso la cellula, la differenza tra diffusione semplice e facilitata è data dal fatto che le proteine che mediano la diffusione facilitata sono in numero finito rispetto all'enorme superficie di scambio rappresentata dai lipidi di membrana e dall'elevato numero di canali: quindi c'è una **saturabilità** dei trasportatori e quindi della diffusione facilitata, quindi un flusso massimo. Nella figura

(diapo 34)

rispetto ad una concentrazione di soluto che cresce sull'ascissa, il flusso che va nella cellula aumenta linearmente per quanto riguarda la diffusione semplice, mentre raggiunge un massimo che corrisponde alla saturazione dei trasportatori per quanto riguarda la diffusione facilitata. Ad esempio nella fisiologia renale, le cellule del tubulo hanno trasportatori nel lato basale che quindi riportano il glucosio che passa nelle cellule venendo riassorbito dalla pleurina *(non ne sono sicuro)* attraverso un meccanismo diverso dalla diffusione facilitata, lo trasportano verso l'interstizio in modo che ritorni nel sangue, in modo che tutto il glucosio filtrato viene riassorbito. Tuttavia se il glucosio plasmatico aumenta, oltre 100mg/100ml, il carico che arriva al tubulo, che passa attraverso le molecole trasportatrici della superficie basolaterale delle cellule del tubulo, il glucosio satura i trasportatori, questo è il motivo per cui oltre un certo livello di concentrazione plasmatica di glucosio non tutto il glucosio viene riassorbito. Mentre la quantità filtrata cresce linearmente con la concentrazione, la quota riassorbita si stacca ad un punto massimo e una certa quantità di glucosio comincia ad essere escreta nelle urine. Questo è il motivo per cui in una situazione di grave iperglicemia detta diabete, detto appunto mellito, il medico dell'epoca, senza laboratori, per diagnosticare il diabete assaggiava l'urina.

Quindi sia la diffusione semplice sia la diffusione facilitata funzionano per gradiente di concentrazione, seppure la differenza sia che i trasportatori possono saturarsi.

Un'altra forma di trasporto mediato è il **trasporto attivo,** che può andare anche controcorrente rispetto al gradiente di concentrazione. Nell'ambito dei trasporti attivi si fa un'ulteriore distinzione tra trasporti attivi **primari** e **secondari**, dove i primari si chiamano anche pompe, e sono un numero limitato. Quelli ben definiti sono tre (che esista una pompa specifica per il cloro è ancora discusso; è un numero comunque molto limitato). Le pompe hanno la caratteristica, che si aggiunge a quella dei trasportatori della diffusione facilitata (e cioè che ugualmente funzionano legando il contenuto specifico modificando la conformazione e trasportarlo dall'altra parte della membrana) che mentre per i trasportatori della diffusione facilitata il legame con il soluto è condizione necessaria e sufficiente per il cambio di conformazione, nei trasportatori attivi si richiede in più un

apporto di energia proveniente dall'idrolisi di ATP a ADP+Pi (energia necessaria per il cambiamento di struttura): tutte le pompe sono ATPasi accoppiate nella stessa molecola al meccanismo di trasporto. La pompa che si conosce meglio, presente in tutte le cellule, eccitabili o meno, è la **pompa Na+K+**, che accoppia trasporti attivi dei due ioni e lo fa in modo non eguale, trasporta 3 ioni Na+ e 2 K+; gli ioni sodio li pompa dall'interno all'esterno della cellula, mentre il potassio nella direzione opposta. La differenza di concentrazione del Na+ è 30 volte più alta fuori che dentro, mentre il K+ è 10 volte più concentrato dentro che fuori; c'è una continua perdita del K+ da dentro a fuori e del Na+ da fuori a dentro, processo che viene ingigantito nelle cellule eccitabili, ma che va comunque quasi sempre in questo senso. La pompa recupera, compensa questi movimenti: riporta fuori il Na+ entrato e riporta dentro il K+ uscito consumando energia. È un'ATPasi composta da due subunità la cui modifica consente il passaggio di questi ioni. Ci sono poi ATPasi protoniche, cioè che pompe che pompano protoni (cioè H+), come ad esempio nel rene; ci sono pompe per il Ca2+, che poi sono quelle che si trovano sia nel muscolo striato scheletrico sia nel cardiaco; si trovano anche nei mitocondri, anche se è un sistema più complesso.

Nei **trasportatori attivi secondari** c'è un consumo energetico, ma non lo svolge la molecola trasportatrice, che non è un'ATPasi. L'energia è sempre ATP, ma nel caso del trasporto attivo secondario, detto anche cotrasporto, l'energia proviene da un'altra fonte. Si chiama cotrasporto perché oltre al soluto specifico, il cui legame fa cambiare la conformazione della molecola, si richiede che si leghi alla molecola un'altra sostanza, che è quasi sempre il sodio: infatti questi sistemi di trasporto funzionano in stretto accoppiamento spaziale con una pompa Na+-K+. Essi infatti sfruttano l'energia consumata dalla pompa che espelle sodio e che crea un elevato gradiente del sodio (dieci volte maggiore all'esterno) ma che vicino alle pompe è ancora più alto. Quindi la pompa sfrutta un gradiente localmente più elevato, e il sodio si lega allo stesso trasportatore di un dato soluto, ed è condizione necessaria ma non sufficiente per la modificazione conformazionale della molecola; perché sia sufficiente è necessario che ci sia un elevato gradiente per il sodio, fornito dalla pompa lì vicina, e anche legame del soluto specifico. Quindi è secondario in questo senso, cioè rispetto al trasportatore primario (la pompa del sodio) che consuma ATP, e quindi l'energia la consuma la pompa e il trasportatore secondario sfrutta l'energia liberata da essa. Un'ulteriore specificazione è data dal fatto che il trasporto può andare in senso diverso da questo, in senso inverso e, precisamente le due possibilità sono che il soluto vada nello stesso senso del sodio, oppure che vada in senso contrario ad esso, e si parla di **sinporto,** quando le due sostanze vanno nella stessa direzione, il sodio e il soluto. Ciò riguarda gli aminoacidi e il glucosio nella membrana apicale dell'epitelio intestinale e renale (ricorda i GLUT nella diffusione facilitata nella membrana basolaterale); invece dall'altro lato *(apicale, ndr)* di queste cellule così importanti per la gestione di queste sostanze, assorbite o riassorbite, tali sostanze sono riassorbite dall'epitelio intestinale attraverso meccanismi di cotrasporto, e così pure il glucosio nel tubulo renale. (Una cellula che assorbe o riassorbe ha un lato apicale e uno basolaterale; per far arrivare una sostanza dal sangue la deve prendere dal lume, farla passare dentro la cellula e mandarla dall'altro lato. Prima abbiamo parlato di trasportatori basolaterali, quelli che fanno passare sostanze nell'interstizio e di qui al sangue; qui siamo invece di fronte alla superficie luminale di cellule assorbenti). I trasportatori del glucosio attivi e passivi hanno denominazione differente: GLUT quelli passivi e SGLT gli attivi (SGLT1 SGLT2). Poi ci sono i neurotrasportatori, cioè quelli che ricaptano i neurotrasmettitori una volta che sono secreti; ciò viene svolto da molecole attive secondarie che utilizzano sinporto.

In altri casi, detti **antiporto,** la molecola è fatta in modo che scambia le due sostanze, il sodio che entra sempre ma nello stesso tempo il sodio che entra fa trasportare in senso inverso la sostanza, ad esempio nel traffico Na+-Ca2+ nel miocardio che regola la sua contrazione, il calcio che entra deve poi uscire attraverso un trasportatore secondario. Anche nello stomaco, per quanto riguarda la secrezione gastrica, ci sono meccanismi di antiporto che riguardano lo scambio tra sodio e protoni, e quello tra cloro e bicarbonato; infine ci sono neurotrasportatori vescicolari, diversi da quelli che recuperano il neurotrasmettitore secreto: queste invece sono molecole che facilitano l'aggregazione o il recupero delle vescicole del trasmettitore all'interno delle sinapsi nel versante presinaptico.

(diapo 40)

Quindi riassumendo la diffusione semplice è un flusso che cresce linearmente e che tende a raggiungere l'eguaglianza (quando possibile) con l'esterno, mentre la diffusione facilitata fa lo stesso ma è soggetto alla limitazione del flusso massimo definito dalla saturazione dei trasportatori. C'è un trasporto massimo anche nel trasporto attivo, con la differenza importante che in esso la concentrazione massima di una sostanza può arrivare ad essere maggiore all'interno della cellula rispetto all'esterno, cioè contro gradiente. In una data cellula ci sono svariati di questi meccanismi messi insieme.

(diapo 42)

Ad esempio il glucosio entra per diffusione facilita ed esce per trasporto attivo secondario. Questi meccanismi comprendono sodio-bicarbonato, sodio-calcio, sodio-protoni, sodio-aminoacidi. Le tre pompe note sono Na+-K+, calcio e H+. Con l'aggiunta *(rispetto allo schema, ndr)* del fatto della diffusione attraverso il doppio strato lipidico di gas e sostanze liposolubili che hanno la possibilità di passare attraverso i lipidi.

Alla fine queste serie di meccanismi di trasporto, da massivo a diffusione e trasportatore-mediata, va aggiunto quello che consiste nel trasporto di quantità elevate di molecole racchiuse in vescicole: l'**endocitosi**. La troveremo per quanto riguarda la secrezione dei mediatori chimici nelle cellule nervose. Ci possono essere poi flussi di sostanze che derivano da secrezioni esocrine, ancora più cospicui e complessi.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 4/10/2012

Riccardo Bixio

prof. G. Tassinari

04/10/2012

Fisiologia I e biofisica

Fenomeni Osmotici

Quest'argomento riguarda meccanismi per contrastare i fenomeni elettrici della membrana (e l'ultimo punto riguarda i fenomeni oncotici *[relativi alla pressione osmotica esercitata dalle proteine NdR]*). Come sapete dalla chimica i **fenomeni osmotici** sono quei fenomeni che sono centrati sulla diffusione, non del soluto, come abbiamo visto fin'ora, ma fenomeni della diffusione del solvente, cioè l'acqua, che si realizzano quando due compartimenti, quelli che ci interessano saranno l'intracellulare rispetto a quello extracellulare sono separati da una membrana permeabile al solvente e non al soluto, quella che si chiama membrana semipermeabile, ci sono in natura ed in tecnologia delle situazioni costruite ad hoc, permeabili a diversi soluti, quindi **semi-permeabili** a soluti diversi ed impermeabili a soluti diversi, ma sempre permeabili all'acqua.

Il riferimento è alla situazione di partenza in cui due compartimenti contenenti due soluzioni di concentrazione diversa siano separati da una membrana che è completamente permeabile al soluto: una situazione virtuale o una vera membrana permeabile al soluto, quindi il soluto passa liberamente attraverso la membrana che separa i due compartimenti si raggiunge un equilibrio di diffusione, una situazione in cui alla fine, quando si raggiunge l'equilibrio (flusso netto uguale a zero) c'è una identica concentrazione di solvente e di soluto negli stessi volumi iniziali, non cambia il volume ai due lati della separazione, e la concentrazione di soluto diventa uguale.

L'esempio che vedete è quello di diapo 46 lez 1

1 e 2 i due lati della soluzione, separazione da parte di membrana che permette il passaggio del soluto che all'inizio è in concentrazione diversa, per esempio il soluto è 2 osmoli da un lato; **osmole**, rispetto a mole, vuol dire, è la molarità del soluto libero, dissociato, per cui una mole di glucosio sarà una osmole di glucosio, ma una mole di cloruro di sodio sarà due osmoli di cloruro di sodio dissociato, anche se poi, in realtà, la dissociazione anche di un soluto facilmente dissociabile come il cloruro di sodio non è mai completa, è quindi un'approssimazione, perché due è il numero di atomi in cui può dissociarsi e corrisponderà ad una osmolarità, in questo caso doppia della molarità.

Qualunque sia il soluto in esempio, noi partiamo da due osmoli, due moli dissociate o due moli di una sostanza non dissociata da un lato, e quattro osmoli dall'altro.

Anche la concentrazione dell'acqua si può esprimere in moli, ma non in osmoli perché è solo il soluto che ha un'attività osmolare. L'acqua, in un litro, che è il volume iniziale dai due lati di questa soluzione, ha una concentrazione che è complementare a quella del soluto: un litro d'acqua pura corrisponde a 55, $\bar{5}$ [*periodico NdR*] moli, per il semplice fatto che, per la definizione di mole è il peso in grammi del peso molecolare, per cui in un litro mille grammi che fanno 55,5 volte il peso dell'acqua che è 18, 16 d'ossigeno e due d'idrogeno.

Per cui se ci sono due osmoli di soluto ci saranno da un lato: 55,5-2= 53,5 osmoli di acqua, e dall'altro 51.5 osmoli d'acqua. Facciamo diffondere il soluto ed arriviamo all'equilibrio: 3 osmoli di soluto e 52.5 di acqua.

Se però il soluto non passa attraverso la membrana, e la membrana invece fa passare acqua, alla fine si raggiunge egualmente un equilibrio di concentrazione, tale per cui partendo dalle condizioni di prima 2 e 4 osmoli di soluto avremo alla fine 3 e 3 osmoli dai due lati, ma non perché il soluto si muova – per definizione abbiamo una membrana che non lo fa passare – ma perché s'è mossa l'acqua, cioè all'equilibrio di concentrazione ci sarà in proporzione tanto soluto quanto solvente dai due lati, in concentrazione, ma cambia il volume, cioè l'acqua passa dal compartimento in cui all'inizio è più concentrata, perché c'è una quantità minore di soluto, quindi in questo caso parte dal compartimento di sinistra verso quello di destra, e si raggiunge la stessa concentrazione perché cambia il volume del compartimento separato dalla membrana semi-permeabile. Questo processo, per cui il compartimento in cui l'acqua all'inizio è meno concentrata, ovvero il soluto è più concentrato, esercita una certa pressione, che chiamiamo **pressione osmotica** e possiamo misurare come la forza, la pressione che il sistema deve esercitare per impedire l'espansione del compartimento di destra (in questo esempio). Il compartimento in cui il soluto all'inizio è più concentrato si espande e la sua espansione genera una pressione che è una pressione osmotica, che misuriamo come la pressione che dovremmo esercitare per contrastare questa espansione dal compartimento dove il soluto è meno concentrato verso quello dove il soluto è più concentrato.

Applicando tali concetti alla biologia, dobbiamo considerare qual'è l'osmolarità media dei liquidi intracellulari ed extracellulari: la osmolarità media di soluti che non diffondono attraverso la membrana semimpermeabile concreta che è la membrana cellulare, l'osmolarità corrisponde a 0.3, normalmente la si esprime in milliosmoli (mOsm), quindi 300 mOsm è l'osmolarità media dei liquidi intracellulari; questo ci importa perché l'osmolarità esterna, quella del liquido interstiziale o del plasma, in cui sono immerse liberamente le cellule che sono i globuli rossi e i globuli bianchi, può cambiare, per cui se noi immergiamo la cellula in un liquido che contiene la stessa concentrazione di soluti che non passano la membrana che abbiamo all'interno, non succede niente, non c'è transito di acqua attraverso la membrana cellulare. Mentre se noi mettiamo la cellula (mettiamo un globulo rosso nel plasma) in un ambiente la cui osmolarità è più alta di quella intracellulare, il flusso di acqua sarà dall'interno all'esterno, in direzione dalla maggiore concentrazione di acqua alla minor concentrazione di acqua, quindi ci sarà una sottrazione di acqua dalla cellula, una diminuzione di volume, un raggrinzamento della cellula, e nel caso inverso, se noi mettiamo la cellula in un ambiente che contiene più acqua, una concentrazione di soluti è minore, il transito d'acqua sarà inverso, maggiore concentrazione interna, minore concentrazione esterna, la cellula si rigonfierà fino ad eventualmente scoppiare. Questo è il caso completo che può succedere quando si fa un'iniezione, particolarmente in vena, nelle immediate vicinanze del luogo d'iniezione, (dipendentemente dalla velocità cui si fa l'iniezione, dipendendo dal volume che si inietta) si può creare un ambiente di osmolarità aumentata o di osmolarità così bassa da fare scoppiare i globuli rossi.

Da tenere presenti quindi tali situazioni, con un'aggiunta importante da tenere presente: non tutte le sostanze che si iniettano hanno attività osmotica, anzi, molti farmaci hanno la capacità di penetrare la membrana cellulare. Se sono liberi di penetrare non esercitano attività osmotica, quindi il concetto, il termine stesso di osmolarità, quando è riferito alle membrane biologiche lo riformuliamo in termini di **tonicità**, infatti, come vediamo nella figura, si parla di soluzioni ipertoniche, isotoniche ed ipotoniche, la tonicità è l'osmolarità riferita alla specifica membrana semimpermeabile che è la membrana cellulare. Una soluzione può avere quindi una osmolarità maggiore di 300 [mOsm] quando abbiamo una membrana che non fa passare nessun solvente, avrà una osmolarità maggiore di 300, però può essere isotonica, perché la quota in più del farmaco, per esempio può penetrare liberamente attraverso la membrana, quindi ciò che dovrete controllare è la tonicità di quello che si inietta, per evitare problemi o incidenti di questo genere.

Osmolarità è riferita alla membrana che non fa passare nessun solvente, quando invece ci si riferisce alla membrana cellulare ci si deve riferire alla tonicità, misurando e distinguendo i solventi che passano ed i soluti che passano rispetto a quelli che non passano.

[segue lettura pari pari della diapo 50 lez 1. NdR]

Il rischio di iniettare qualcosa (es. farmaco) che diffonde attraverso la membrana in una soluzione acquosa è un altro problema da considerare, la soluzione un farmaco che presenti una tonicità diversa rispetto a quella intracellulare causa un aumento, un rigonfiamento di liquidi e questo è ovviato dal fatto che farmaci di questo genere sono preparati in soluzione fisiologica.

Si chiama **soluzione fisiologica** la soluzione di cloruro di sodio al 9 per mille, 0.9%, che corrisponde per osmolarità al contenuto normale dei liquidi extracellulari e a quello dei liquidi intracellulari, cioè 300 mOsm [millisomoli]. Quindi la sostanza diffusibile [*farmaco aggiunto alla fisiologica NdR*] non "pesa" sulla tonicità e va somministrata in soluzione fisiologica.

Iso, **iper** ed **ipoosmotica** si riferiscono invece ai 300mOsm totali, indipendentemente dal fatto che i soluti diffondano o non diffondano attraverso la membrana.

Segue un altro riassunto più generale (nozioni di chimica) che mette a confronto le concezioni

di concentrazione, osmolarità e tonicità. Diapo 51 lez 1

π è il simbolo della pressione osmotica, mentre **p** è la pressione idrostatiche;

π =RT n/V è la **formula di vant'Hoff**, con la pressione osmotica π direttamente proporzionale a R, la costante dei gas [*$R=8.314472\ J\ K^{-1}\ mol^{-1}$, NdR*], per T, temperatura assoluta, n il numero di particelle, che può essere ricondotto al numero di osmoli tramite il numero di Avogadro [$N_A=6{,}022\cdot10^{23}$, NdR], diviso per il volume (V).

Con questo possiamo chiudere l'argomento del movimento di sostanze e passare ad una argomento fondamentale per poi proseguire con l'eccitabilità i membrana, il modo in cui le cellule eccitabili cambiano il loro stato elettrico e comunicano tra loro.

Potenziale della membrana a Riposo

Tutte le cellule hanno un potenziale di membrana a riposo, solo le cellule eccitabili cambiano dal potenziale di riposo al potenziale di attività nelle varie forme che vedremo.

Alcuni richiami di elettrologia, partendo dalle possibili interazioni tra le cariche elettriche.

Le cariche elettriche hanno segno opposto, distinzione da cariche positive e negative deriva dal 1700, da Benjamin Franklin, distinzione arbitraria indicate in "+" e "-" sono opposte e generano un campo, cioè sono delle forze che si distribuiscono gradualmente nello spazio, cioè fanno un **campo elettrico**. Campo è un concetto della fisica che si riferisce allo spazio in cui una data grandezza è definita punto per punto (es campo gravitazionale e variazione della forza di gravità; campo termico e variazione della temperatura dalla sorgente; campo magnetico etc..) campo elettrico è intorno alle cariche tale che una carica positiva viene respinta dalla forza generata da un'altra carica positiva, o viceversa una carica positiva viene attirata da una carica di segno opposto, cioè negativa. In termini delle sostanze di cui iniziamo a parlare è una sostanza positiva un catione, una sostanza negativa un anione.

Quindi in un campo elettrico cariche di segno contrario si attirano, per la tendenza generale della materia ad essere elettroneutra, quindi ad annullare le differenze di carica in ogni regione dello spazio. La forza rientra nella definizione di campo, ed aumenta col numero di cariche: tante cariche elettriche, tanti ioni, esercitano una forza maggiore di pochi ioni, c'è una proporzionalità di queste forze, in questo caso attrazione (ma se le cariche sono uguali la forza sarà una repulsione) e c'è una proporzionalità inversa alla distanza. Diminuisce aumentando la distanza.

Ci si avvicina alle definizioni che useremo passando attraverso quella di **energia potenziale elettrica (EP)**, che vuol dire l'energia insita nelle cariche elettriche quando non sono libere di attrarsi o di respingersi, energia che non si traduce in atto perché le cariche sono isolate dalla membrana, che è prevalentemente lipidica per cui isola (i lipidi ostacolano od impediscono completamente il passaggio di cariche). Finché ciò accade l'energia generata da un campo delle cariche è potenziale.

Corrisponde ad un l**avoro potenziale** che le forze del campo compirebbero per spostare una carica respingendola se è di segno uguale o attirandola se di segno diverso.

Quando le cariche sono separate, cioè quando la membrana impedisce il movimento, si ha un'elevata energia potenziale; se non c'è separazione e la membrana diventa permeabile alle cariche positive, la carica positiva si sposta, compie lavoro, attratta da quella negativa e passa ad un'energia potenziale bassa.

La differenza di energia potenziale elettrica per unità di carica è la **differenza di potenziale elettrico (ΔV)**, **$\Delta EP/q=\Delta V$**, quindi il concetto di potenziale elettrico arriva da quelli di energia e lavoro potenziale ed è insito dalla separazione di cariche.

Quando diremo Potenziale intenderemo Differenza di potenziale, come quando parleremo di pressione intenderemo Differenza di pressione, tra quella atmosferica e quella del circolo, tra quella atmosferica e quella pleurica polmonare, così quando parliamo di potenziale sottintendiamo sempre che si tratta di una differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula, tra un lato e e l'altro di una membrana che separa cariche.

Si dice che la membrana o la cellula ha un potenziale, quando si dice potenziale di membrana, vuol dire che c'è una differenza ai due lati della membrana. Potenziale di membrana a riposo lo hanno tutte le cellule cioè tutte le cellule separano cariche, quindi le cariche interne ed esterne sono diverse, poi le cellule eccitabili, ovvero dall'istologia le cellule nervose e le cellule muscolari, cambiano questo potenziale, cioè hanno un **potenziale d'attività**, termine che non si usa, però indica che hanno un potenziale diverso durante l'attività cellulare.

Se noi prendiamo una cellula, immaginando di avere una cellula isolata in una provetta ed inseriamo un elettrodo collegato ad un voltmetro, che misura la differenza di potenziale (potenziale, per brevità). Nel momento in cui l'elettrodo penetra dentro la cellula misura una differenza di potenziale, che indichiamo in V (simbolo del voltaggio) che è negativa rispetto l'esterno. Il potenziale di riposo di tutte le cellule è negativo, perché ci sono più cariche negative all'interno che all'esterno, è indicato il valore di -70mV, valore tipico, tendenza centrale nell'ambito di una notevole variabilità tra una cellula e l'altra, ambito molto ampio, considerabile tra -40 e -90 mV (si usa il millesimo perché quando questi valori possono variare variano di una misura molto piccola, nell'ordine dei millesimi di volt, ragione per cui non usiamo i centesimi di volt). La membrana quindi abbiamo visto separa le cariche, più negative dentro, più positive fuori, ciò non vuol dire assolutamente che dentro ci siano solo e soltanto anioni e fuori solo cationi; anzi si stima (con grande variabilità) che le cariche che fanno la differenza (non in equilibrio) siano di un ordine che va tra 1:10 milioni (10^{-7}) fino a 1 su 3 milioni, numero piccolissimo in proporzione, e questo ci fa già prevedere che il cambiamento di cariche che avviene nelle cellule eccitabili si può ottenere spostandone poche in proporzione a quelle che sono contenute in una cellula.

Reciprocamente c'è un eccesso di cariche di segno opposto fuori, all'esterno c'è un eccesso di cariche positive, per quanto piccolo, nel liquido extracellulare che si oppone alla negatività interna cioè cariche attirate reciprocamente dalla carica interna. Se all'interno sono un decimillionesimo all'esterno sono un numero molto più piccolo. Il concetto è che poche cariche fanno la differenza, la maggior parte del contenuto della cellula e la stragrande maggioranza del contenuto dell'interstizio è elettroneutra, cioè contiene tanti anioni quanti cationi.

Quindi le cellule ed i tessuti contengono elettricità per dirla in modo più generale.

Qui c'è un breve richiamo storico per spiegare da quanto tempo esiste questo concetto, o per lo meno l'intuizione, poi via via spiegata da esperimenti, che l'organismo vivente è capace di generare differenze di potenziale poi si è capito che queste sono alla base dell'attività nervosa muscolare e della comunicazione tra le cellule.

Che l'elettricità abbia effetto sui tessuti biologici si sa da sempre, grazie ai fulmini, ma quella è un'elettricità esterna, che ha un effetto sui tessuti vitali perché sono eccitabili, ma è ben diverso dall'affermare un'origine interna del potenziale. Si risale quindi agli studi sull'elettricità animale alla seconda metà/fine del Settecento, secolo di grande sperimentazione. Si sapeva già dai greci che strofinando l'ambra si poteva generare l'elettricità, e già nella prima edizione dell'Enciclopedia Britannica (1768) si parla di stimolazione elettrica delle paralisi, in riabilitazione, ma è comunque un'elettricità che viene da fuori. Mentre l'intuizione e la prova che l'elettricità è generata dall'organismo viene nello stesso periodo quando Volta inventa la pila, che è un generatore di corrente che si basa sul fatto che ci sono metalli diversi nella scala elettromotrice che vengono impilati. Contemporaneo di Volta è Luigi Galvani, che lavorava con le rane e costruì il primo voltmetro, quindi meglio galvanometro, perché con parti di rana era in grado di misurare la corrente, di fatto la differenza di potenziale prodotta dalla pila di Volta, ma, ad un certo punto in questi esperimenti, siamo nel 1797, Galvani si rende conto che oltre a reagire al contatto con la pila, la struttura biologica dell'arto di rana appena tagliata, quindi un tessuto fresco che funziona ancora, con la sua attività biologica. Lui vide che l'arto di rana, per stimolazione del nervo sciatico e della sua attività sui muscoli della zampa, si contrae anche senza la pila, come conseguenza del contatto di due parti diverse, in questo caso due zampe di rana, in cui l'elemento cruciale, intuizione dell'esperimento, è che il nervo tagliato di una, cioè il liquido intracellulare, entra in contatto con la superficie dell'altra, cioè con la membrana cellulare e provoca, sappiamo ora una serie di fenomeni che causa una variazione del potenziale che provoca una serie di fenomeni che attraverso il nervo [*confuso*]. [Segue lettura della diapo 10 lez 2]

Poi seguono gli esperimenti di Huxley (prima e dopo la seconda guerra mondiale) che portano alla conoscenza dei meccanismi di eccitazione delle cellule animali che dai tempi di Galvani si cominciò a chiamare **elettricità animale**.

Torniamo alle conoscenze odierne, provando a chiarire qual'è il meccanismo responsabile della separazione delle cariche che misuriamo con il voltmetro, a cavallo della membrana cellulare. Bisogna ripartire dalla distribuzione degli ioni a cavallo della membrana. Abbiamo visto [*lezione fisiologia 1 ottobre, NdR*] un elenco di tutte le sostanze che hanno concentrazione diversa ai due lati della membrana, quindi ci limitiamo ai 3 principiali ioni coinvolti (perché hanno una concentrazione maggiore) e sono il Sodio (Na), 10 volte più concentrato che fuori, il Cloro (Cl) 11 volte più concentrato fuori, ed il Potassio (K) che invece appare 30 volte più concentrato dentro.

I numeri biologici sono distribuiti in un range, quindi tabelle diverse danno valori diversi, all'interno del range. In questa differente distribuzione di ioni osserviamo un maggiore numero di cariche negative all'esterno e positive all'interno...come si arriva ad avere un potenziale negativo se la concentrazione degli ioni all'interno della cellula è soprattutto positiva (165 tra potassio e sodio a 10 di cloro)? Si misura un potenziale negativo, ma anche che la concentrazione di ioni interna alla cellula è per la stragrande maggioranza positiva.

Bisogna tornare al concetto iniziale di diffusione, e, ricordate, diffusione di sostanze cariche, che non sono determinate solamente dalla concentrazione, superficie di scambio, temperatura, eccetera, poiché sostanze cariche che si spostano fanno cambiare non solo la concentrazione, ma anche il campo elettrico.

Punto di partenza è che dalla cellula c'è una diffusione di potassio che, essendo esso 30 volte più concentrato all'interno che all'esterno, diffonde verso l'esterno. La differenza di potenziale che si viene a determinare in questo mondo, secondaria e successiva alla diffusone, si viene a chiamare **potenziale di diffusione**, processo che, via via che il potassio esce genera un potenziale di diffusione. Il potassio ha numerosi canali, più o meno regolati, passivi, sempre aperti, con una struttura complessa, fatti di due coppie di eliche attraverso la membrana, con un poro al centro, in questo polo transitano gli ioni del potassio che sono idratati e durante il transito attraverso il poro l'acqua che ostacola la diffusione si unisce a residui carbonilici degli aa che formano la proteina canale, e che in questo modo fanno staccare gli ioni potassio dall'acqua di idratazione, una specie di filtro che "spogliano" gli ioni potassio finché passano filtrando le molecole d'acqua, ed in questo sta la specificità di filtro del canale. Attraverso questi canali passivi, non regolati, sulla membrana il potassio diffonde. Ricordate che le sostanze cariche non sono soggette soltanto a forze diffusive, ma anche al campo elettrico, perché ad esempio creando un campo elettrico possiamo contrastare lo spostamento di sostanze cariche secondo gradiente di concentrazione. Oltre che da un generatore, un campo elettrico può essere generato dalla diffusione stessa di ioni.

Andando per gradi, nella simulazione in laboratorio, le cariche positive sono di potassio e quelle negative di cloro e il lato A rappresenta l'interno della cellula. Questa non è la realtà della cellula, dove il cloro è più concentrato fuori che dentro e le cariche negative reali all'interno della cellula sono altre *[residui anionici di proteine, vedi sotto NdR]*.

Diapo 16 lez 2

La membrana è permeabile solo al potassio, come in realtà la membrana cellulare è permeabile solo agli ioni positivi e non a quelli negativi. Questa è l'assunzione di laboratorio. Membrana permeabile solo al potassio, in cui in partenza non c'è differenza di carica e di potenziale quindi, 0 ai 2 lati, il potassio inizia a diffondere, secondo il suo potenziale di diffusione, e dà origine ad un campo elettrico, perché il potassio passa da A a B, da sinistra a destra e lascia delle cariche negative non bilanciate dal lato A, e via via che accade questo il lato A diventa negativo rispetto al lato B, si crea quindi un potenziale di diffusione, che eserciterà un'azione contraria al potassio e lo farà addirittura tornare indietro. Mano a nano che il potassio è spinto dal gradiente di concentrazione, o gradiente chimico (o forza chimica), viene trattenuto dal gradiente elettrico che la sua stessa diffusione genera. Mano a mano che passa, "scopre" cariche negative, che sono vincolate *[perché residui anionici di proteine NdR]*, e non possono uscire per seguirlo (in questo caso il Cloro, perché abbiamo deciso essere esso a dare le cariche negative ed essere la membrana impermeabile allo stesso). Attraverso questa membrana esercitano un'azione opposta, attirano il potassio uscito e trattengono quello ancora all'interno. La diffusione continua aumentando la separazione di cariche, e più aumenta la separazione, più cariche vengono richiamate indietro dal potenziale, finché il processo non arriva al **punto di equilibrio**, punto in cui i flussi si equivalgono, ovvero il flusso da A a B, dato dal gradiente chimico, è uguale a quello da B ad A, dato dal gradiente elettrico.

Per quanto riguarda il potassio che è l'unico che facciamo passare, si equivalgono. In questa situazione siamo lontani dall'identità di concentrazione, perché alle forze di concentrazione si sommano i gradienti elettrici, è un equilibrio con concentrazioni diverse ai due lati, ed in più essendo che passano solo quelle positive e non quelle negative, si crea uno squilibrio di carica.

In questa situazione, -Q + Q si chiama **potenziale di equilibrio elettrochimico**, che si realizza in condizioni di permeabilità massima, dove la membrana fa passare ioni fino all'equilibrio, così che le concentrazioni ai due lati rimangono diverse, cambiando rispetto all'inizio.

In sintesi, il processo diffusivo dello ione potassio da inizio ad una redistribuzione di cariche che porta fino al potenziale di equilibrio, che è il termine del processo, in ogni momento c'è una diffusione, frenata dal gradiente elettrico, al termine del processo c'è un equilibrio elettrochimico. Quindi <u>l'equilibrio elettrochimico non è riferito alla membrana cellulare, ma ad un dato ione</u>, in questo caso il potassio: esiste un potenziale di equilibrio del potassio, esiste un potenziale del cloro e del sodio e così via.

Il **potenziale di equilibrio** viene indicato con $\mathbf{E_i}$, con la i a pedice che indica lo ione, quindi in questo caso E_{Na} è il potenziale di equilibrio del Sodio.

Tale E_i va calcolato caso per caso, tramite una formula, riferita ad un determinato ione in condizioni di massima permeabilità. In una cellula media la membrana è sempre la stessa, quindi come vada a finire un processo diffusivo (ovvero il punto di equilibrio) dipende strettamente dalla differenza di concentrazione, e ciò è stato formalizzato da un'equazione, detta **Equazione di Nernst** (diapo 19 lez 2).

In pratica per qualsiasi ione il suo potenziale di equilibrio elettrochimico è dato considerando il rapporto tra le concentrazioni dello stesso ai due lati della membrana.

La formula consiste di una parte fissa ed una variabile.

La parte fissa (ricordare i simboli non i valori) è data da R, costante dei gas (8.315 J/K·mol); T, temperatura assoluta, motivo per la quale anche la parte fissa può variare, e si trovano diversi riferimenti nei vari testi ,a seconda che si usi la temperatura di riferimento di laboratorio (25°C) o del corpo umano (37°C), il resto invece non varia, F, costante di Faraday (96.485 C/mol) [C=Coulomb]. La valenza dello ione (z), dipende dallo ione, ad esempio è +1 per Sodio e Potassio, -1 per il Cloro, +2 per il Calcio.

Questa parte va a moltiplicarsi per il logaritmo naturale (ln= 2.3log).

La parte fissa fa circa 62, approssimato a 37°C (58 se consideriamo i 25°C), e comprende già la trasformazione da un logaritmo naturale a logaritmo base dieci.

Si trovano anche segni diversi in corrispondenza col fatto che si inverte il lato considerato.

Diapo 23 lez 2

Quindi il potenziale di equilibrio elettrochimico del potassio fa -95 mV, arrotondato a -100mV.

NB: tale valore è vero considerato che **la membrana sia permeabile completamente e solamente a quella specie ionica** (es Potassio).

Se diffondesse solo e completamente il potassio il valore del potenziale di diffusione della membrana corrisponderebbe a quello del potassio e per lungo tempo si è considerato essere solo il potassio a diffondere, e non è così distante in effetti. Il potenziale è ca. -70 ed è però lievemente distante da -95 mV del potassio.

Ciò è spiegato perché, seppure in modo inferiore la membrana è permeabile anche al sodio e noi possiamo quindi ripetere il ragionamento e la misura riferendosi al sodio.

Ecco quindi entrambe le formule, ovviamente la parte fissa è la stessa, ma varia il rapporto tra le concentrazioni (diapo 23 lez 2).

Il potenziale di equilibrio del Sodio è quindi +60mV (esattamente +62mV).

C'è il circa anche perché le concentrazioni non sono sempre fisse, ma possono avere piccole variazioni tra le cellule.

Se diffonde uno ione dall'esterno all'interno si creerà un potenziale positivo all'interno della cellula, se diffonde dall'interno all'esterno si crea un potenziale negativo, la misura ce la dà l'equazione di Nernst, ed è +60 ca e -95 ca.

Le concentrazioni sono variabili e questo è l'ambito in un mammifero:

Neurone di mammifero:

Na^+ = 150/15

K^+ = 5.5/150

nel miocardiocita sono un po' diverse:

Miocardiocita di mammifero:

Na^+ = 145/14

K^+ = 4/145

non serve ricordarlo ma a far vedere la variabilità all'interno della stessa specie, e che tra specie diverse le differenze sono enormi:

Assone gigante di calamaro:

Na^+ = 440/50

K^+ = 20/400

ed è su questa cellula che per primi sono stati effettuati i primi esperimenti (Huxley, anni '40)

Oltre all'equazione di Nernst, bisogna sapere che esiste anche l'equazione di Goldman, che combina i diversi ioni a cui la cellula è permeabile, in più non considera solo i rapporti di concentrazione, considera i rapporti di permeabilità (p sta per permeabilità) tra sodio potassio e anche (non mostrato) cloro, questa versione è semplificata perché il Cloro ha un potenziale di equilibrio che corrisponde al potenziale di riposo, quindi è come se non ci fosse, in genere.

Quindi consideriamo solo Na e K senza però dimenticare che esiste anche il Cl nell'equazione completa di Goldman. Se abbiamo prima visto che il potenziale del Potassio è negativo e minore di quello a riposo e quello del Sodio è positivo di quello a riposo, possiamo immaginare che il potenziale di riposo sia il risultato di entrambi, e questo lo calcola l'**espressione di Goldman**, che considera i rapporti di concentrazione, ma anche la permeabilità relativa. (diapo 25 lez 2)

Se aboliamo la permeabilità al sodio, già poco permeabile, l'equazione di Goldman si riduce all'equazione di Nernst per il potassio, cioè il voltaggio transmembrana potenziale è uguale a quello di equilibrio del potassio, e viceversa, se immaginiamo di bloccare la permeabilità al potassio il potenziale di membrana si riduce a quello del sodio. Torneremo più volte su questi due "estremi".

La conclusione è che il potenziale di membrana a riposo è qualitativamente intermedio tra i potenziali di potassio e sodio, ma quantitativamente assai più vicino al potenziale del potassio, a causa della diversa permeabilità, perché la membrana è molto più permeabile al potassio rispetto al sodio, per il numero di canali passivi per il potassio aperti molto superiore.

Quali sono le cariche negative che restano dentro? Nella simulazione abbiamo usto il Cloro, ma è più concentrato fuori, quindi non è quello. Cariche negative all'interno della cellula che non possono uscire sono grosse molecole, quindi residui anionici delle proteine, di dimensioni eccessive per passare attraverso membrane o trasportatori. Quindi, anche se possono essere secrete in certi casi, la componente anionica che rimane all'interno è data dalle proteine.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 8/10/2012

Materia: Fisiologia I e Biofisica

Professore: G. Tassinari

Sbobinatore: Bonafini Jennifer

Revisore: Mantovani Alessio

08/10/2012

Potenziale della membrana a riposo- parte II

Nella lezione precedente è stata data la definizione dei potenziali di equilibrio determinati dalla diffusione di sodio e potassio, quando non esistano limiti a questa diffusione, quindi quando ciascuno dei due ioni, considerato separatamente, può raggiungere un equilibrio tra:

- Forze che tendono a far fluire lo ione nella direzione opposta al gradiente di concentrazione (il potassio da dentro va fuori, il sodio da fuori va dentro)

- Potenziale dielettrico provocato da questo movimento diffusivo.

Si raggiunge l'equilibrio in condizione di massima permeabilità, secondo i parametri definiti dall'**equazione di Nernst**, in cui il punto determinante è la differenza tra le due concentrazioni, essendo le altre grandezze fisse.

--> Per il potassio, nelle condizioni di temperatura corporea, in cui noi siamo [*non ne sono sicuro NdR*], il numero fisso conseguente al prodotto di costante dei gas (R) per temperatura assoluta (T), fratto costante di Faraday (F) per valenza (z), è un numero fisso che è circa 62, (già espresso in Volt) [*il professore borbotta, forse* "cioè in mV" *NdR*], e questo 62 circa viene moltiplicato per il rapporto di concentrazione, che è 4/150 [*credo che volesse dire per il logaritmo del rapporto di concentrazione NdR]*; quindi il logaritmo di questa frazione è -1.54 e il risultato è **-95 mV**, che è il **potenziale di equilibrio elettrochimico per il potassio**.

[*Slide 19 di Potenziale della membrana a riposo*]

Se la membrana fosse completamente permeabile solo al potassio, come si pensava ad un certo punto, questo potenziale di equilibrio del potassio corrisponderebbe al potenziale di membrana.

In realtà, tanto il potassio diffonde per gradiente quanto è richiamato di nuovo dentro, per l'eccesso di cariche negative che lascia; questo corrisponderebbe al potenziale di membrana se fosse in gioco solo il potassio, mentre in realtà c'è anche il sodio che, seppur molto meno, spinge nella direzione opposta, cioè tende ad entrare nella cellula.

--> Il sodio spinge molto meno, perché esso è 10 volte più concentrato fuori che dentro, il potassio invece è 30 volte più concentrato [*dentro che fuori NdR*], ma quello che fa la differenza è soprattutto la permeabilità. Il potenziale di equilibrio del sodio è circa +60/62.

Quindi la conclusione a cui si era arrivati è che <u>il potenziale della membrana a riposo è qualitativamente intermedio ai potenziali elettrochimici del potassio e del sodio, ma quantitativamente assai più vicina al potenziale di equilibrio del potassio che non a quello del sodio</u>; questo per il semplice fatto che la permeabilità della membrana al potassio è molto più elevata rispetto a quella del sodio, a causa del numero di canali per il potassio aperti in condizioni di riposo.

Infine era stato chiarito che l'eccesso di cariche negative è legato a ioni non diffusibili i quali sono le proteine, o meglio i <u>residui anionici delle proteine</u> (ci sono anche i residui cationici, ma c'è una prevalenza di residui anionici); questo eccesso corrisponde ad un piccolissimo numero di cariche, se rapportato al numero totale di cariche che ci sono nella cellula, ma tendente sempre a quantità numeriche elevate (qualcosa come 1 su 3 milioni - 1 su 100 milioni rispetto al totale). Le cariche in squilibrio, cioè il numero di cariche negative che eccedono quelle positive sono in numeri estremamente piccoli.

--> Ciò che non è stato trattato nella lezione precedente riguarda lo **ione cloro**, che è il terzo degli ioni più rappresentati nei liquidi extra- ed intracellulari (110 mM all'esterno e 10 all'interno) ed era stata scartata l'idea che il cloro nella realtà della cellula fosse il portatore delle cariche negative, per il banale fatto che il cloro è molto più concentrato all'esterno che all'interno.

In tutte le cellule non eccitabili, in cui il riposo corrisponde a tutta la vita della cellula (ad es. fibrociti, adipociti, cellule epiteliali..), e anche in buona parte delle cellule eccitabili (ad es. nelle cellule muscolari, che sono la gran parte delle cellule eccitabili), il cloro ha un potenziale di equilibrio che corrisponde al potenziale di riposo stesso, vale a dire <u>il potenziale di equilibrio elettrochimico del cloro corrisponde a quei circa -70 medi che sono la media del potenziale di riposo</u>.

Soltanto in un discreto numero di cellule nervose il cloro ha un potenziale di equilibrio più negativo del potenziale di riposo, quindi l'apertura di canali al cloro contribuisce a far variare la permeabilità al cloro in alcune cellule eccitabili, segnatamente del sistema nervoso centrale: l'aumento di permeabilità al cloro contribuirà a far diventare più negativo l'interno, perché se il potenziale di equilibrio è più negativo dei -70 tipici, far passare più cloro significherà far tendere il potenziale di membrana ad un valore più negativo, più verso l'equilibrio del cloro.

Nella gran parte delle cellule invece il cloro non contribuisce, si adegua al potenziale determinato dal sodio e potassio.

Quello che fa variare l'equilibrio elettrochimico, a parità del resto (temperatura, valenza, che ovviamente per il cloro è -1, [*registrazione disturbata, sembra* "sempre 1 è, però c'è il segno" *NdR])*, è la <u>differenza di concentrazione</u>. Ovviamente non ci sono possibili meccanismi per cui una cellula possa far variare la concentrazione esterna alla cellula, quindi quello che varia è la concentrazione interna: ci sono alcune cellule del sistema nervoso centrale, tipologicamente ben definite, che hanno un meccanismo pompa (o meglio **cotrasporto**) che trasporta cloro fuori. Quindi abbassando la concentrazione interna cambia il rapporto di concentrazione, in modo tale che se si fanno i calcoli con l'equazione di Nernst il potenziale di equilibrio del cloro risulta più negativo.

Per ogni dato ione <u>il potenziale di equilibrio dipende dal rapporto di concentrazione</u> e ci sono dei meccanismi che cambiano il contenuto interno della cellula; ovviamente l'immenso spazio esterno rispetto alla singola cellula non può essere influenzato e i meccanismi che cambiano la concentrazione interna di uno o dell'altro ione cambiano il potenziale di equilibrio. Se immediatamente dopo il cambiamento di potenziale di equilibrio si aprono i canali per quel dato ione, per cui si cambia l'equilibrio elettrochimico, la tendenza della membrana verso il raggiungimento dell'equilibrio elettrochimico di quello ione porta il potenziale di riposo in quel senso.

Se calcoliamo il potenziale di equilibrio elettrochimico del potassio con l'equazione di Nernst il risultato è -90mV (in testi diversi, con riferimenti a concentrazioni diverse o addirittura a temperature assolute diverse il risultato dell'equazione di Nernst può essere differente, generalmente è comunque tra -90 e -100/105; in ogni caso -90 e -70 sono valori abbastanza tipici nell'ambito della variabilità biologica).

Il potenziale di equilibrio elettrochimico del potassio [*in condizioni di riposo NdR*] è abbastanza vicino al proprio equilibrio, molto più vicino di quanto sia il sodio: la cellula è a -70, la tendenza del potassio è arrivare a -90, -95 o -100 (dipende dai rapporti di concentrazione), ben diversamente da quello che succede per il sodio. Aritmeticamente, ci sono 20 mV di differenza tra il potenziale di riposo e quello elettrochimico nella situazione tipica (-70/-90), e la forza che spinge il potassio da dentro a fuori si traduce in atto (permeabilità permettendo) quando ci sono tanti canali che si aprono. Mentre, altrettanto semplicemente, facendo la differenza tra i -70 della cellula e i circa +60 dell'equilibrio elettrochimico del sodio, la differenza fa 130, quindi la forza che spinge dentro il sodio è molto maggiore rispetto a quella del potassio (130mV rispetto a 20mV); quindi <u>la spinta per il sodio verso l'interno supera di molto la spinta del potassio verso l'esterno</u>.

[*Slides 26 e 27 di Potenziale della membrana a riposo*]

Esistono **canali indifferenziati sodio-potassio**, che sono molto comuni, come per esempio quelli che il mediatore chimico apre sulla membrana del muscolo.

È necessario tener conto che, a parità di permeabilità, l'apertura di canali determina un'ulteriore aumento di permeabilità rispetto alla situazione di riposo. La spinta per far entrare il sodio è molto maggiore di quella che fa uscire il potassio e, per i gradienti in gioco, il potassio può solo uscire (e di fatto fa solo quello) ed il sodio può solo entrare. Questo è fondamentale. [*il discorso precedente era un po' contorto nella spiegazione del professore, credo volesse intendere ciò che ho scritto NdR*]

La differenza tra il potenziale di riposo e il potenziale di equilibrio e questa maggiore differenza per il potassio rispetto al sodio fa sì che, <u>se cambia in modo indifferenziato la permeabilità dei due ioni, sempre entra più sodio di quanto potassio esca</u>. Facendo anche un buco artificiale nella membrana, faremmo passare sodio molto più che potassio, come 130 sta a 20.

Infine c'è da considerare che esiste anche un **meccanismo pompa**, che è elettrogenico, quindi genera potenziale elettrico: esso espelle 3 cariche di sodio ogni 2 cariche di potassio che sono immesse nella cellula.

La pompa è un meccanismo attivo, che qualitativamente va nel senso della creazione di un potenziale negativo all'interno; è necessario però fare della misure quantitative, che si fanno oggi in modo abbastanza semplice, cioè bloccando la pompa: ci sono veleni metabolici, tipo la ouabaina, che intossicano e bloccano la pompa sodio/potassio. A parità di tutto il resto (a parità di concentrazione tra l'ambiente e il mezzo interno alla cellula), se si blocca la pompa sodio/potassio si vede che il potenziale diventa un po' meno negativo, ma nell'ordine dei 5mV, cioè meno del 10%. La pompa quindi contribuisce, ma la pompa non è l'unico agente, né tantomeno il determinante principale della differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula. [*su questo concetto il professore si è soffermato particolarmente! NdR*].

La funzione principale della pompa nelle cellule eccitabili (come quelle muscolari) è quella di mantenere i gradienti di concentrazione, perché essi cambiano in queste cellule, sia pure di poco perché gli ioni in disequilibrio sono pochi. La pompa, oltre a mantenere la differenza di concentrazione tra sodio e potassio in tutte le cellule, nelle cellule eccitabili ripristina i gradienti di concentrazione che cambiano durante l'attività.

Quindi la pompa sodio/potassio:

- contribuisce al potenziale di riposo;

- mantiene le differenze di concentrazione;

- ripristina le concentrazioni quando queste siano alterate durante l'attività.

Mantiene la differenza anche nelle cellule che non hanno nessuna attività, quando c'è attività ripristina i gradienti di concentrazione.

[*Slide 29 di Potenziale della membrana a riposo*]

Potenziali graduati e potenziali d'azione- parte I

Cominciamo ora a parlare della eccitabilità cellulare, cioè di potenziali graduati e potenziali d'azione.

Partiamo da questo quadro:

[*Slide 2 di Potenziali graduati e potenziale d'azione*]

In ascissa c'è il tempo, mentre in ordinata ci sono mV, che corrispondono al potenziale della membrana, cioè la differenza di potenziale tra interno ed esterno (sarebbe più corretto dire ATTRAVERSO la membrana, ma si usa dire DELLA membrana).

Nelle ordinate ci sono quattro valori, di cui uno è lo 0; per convenzione i valori negativi sono rappresentati in basso e quelli positivi in alto. I confini delle ordinate sono -90 e +60, che sono i potenziali di equilibrio elettrochimico di potassio e sodio; quindi i confini dei fenomeni di eccitazione cellulare, gli estremi, sono i potenziali di equilibrio elettrochimico del potassio (il più negativo) e del sodio (il più positivo). Tutte le variazioni avvengono in questo ambito, tra l'estremo negativo (massima permeabilità al potassio) e l'estremo positivo (massima permeabilità al sodio).

Il valore tipico -70 è molto vicino al potenziale di equilibrio del potassio e tutti gli eventi che determinano una riduzione della separazione di cariche, cioè una riduzione del potenziale, comportano una **depolarizzazione**, ovvero sono eventi depolarizzanti, che si rappresentano con deflessioni del basso verso l'alto nel diagramma.

Questa depolarizzazione, in momenti dati, arriverà allo 0, che vorrà dire che saranno presenti tante cariche positive quante cariche negative dentro quanto fuori. Dallo 0 in su ci può essere una inversione, un sorpasso, detto **overshoot** (in italiano non c'è un termine specifico di uso per tradurre, quindi si usa overshoot o inversione del potenziale). Tutti gli eventi che fanno arrivare il

potenziale a 0 immancabilmente fanno anche superare lo 0, che in condizioni naturali non è un livello, non è una fermata: il potenziale non si ferma a 0, se arriva vicino a questo valore poi sale velocemente verso valori positivi. Nella realtà quindi non succede che ci sia un potenziale che arriva a 0 e poi un potenziale che da 0 va a valori positivi. [*anche su questo punto il professore si era soffermato abbastanza NdR*]

Quando c'è un ritorno da una depolarizzazione con inversione o overshoot, si parla di **ripolarizzazione**. Anche la ripolarizzazione non si ferma a 0: il ritorno come l'andata è ininterrotto, cioè i fenomeni che portano all'inversione di potenziale poi sono reversibili e tornano alle condizioni di riposo attraverso una variazione di voltaggio che è continua. Questo diagramma è un po' asimmetrico: in realtà non c'è un nome per la parte della ripolarizzazione che va da valori positivi a 0 e le cose sono descritte meglio dalla linea continua che rappresenta la ripolarizzazione che dalle due linee spezzate della depolarizzazione e dell'overshoot; queste ultime sono rappresentate in questo modo perché esiste la definizione dell'inversione, cioè del momento in cui il potenziale esterno è positivo, però di fatto i fenomeni sono entrambi continui.

Infine ci sono situazioni in cui il potenziale si avvicina all'equilibrio del potassio, mentre quando si inverte si avvicina all'equilibrio elettrochimico del sodio; in queste situazioni si possono raggiungere valori più negativi del riposo: questo si chiama **iperpolarizzazione**.

Quindi in sintesi si possono avere depolarizzazione, ripolarizzazzione e iperpolarizzazione, il tutto intorno al potenziale di riposo, -70mV. La depolarizzazione è una diminuzione della separazione di cariche, una iperpolarizzazione è un aumento di separazione di cariche, ripolarizzazione è il ritorno alla situazione di riposo.

I fenomeni di variazione di potenziale si possono realizzare attraverso una stimolazione elettrica, essendo ovviamente consci che questo non succede in realtà: di fatto questo è un approccio di laboratorio, è elettricità esterna con la quale si fanno variare i fenomeni di membrana.

Queste variazioni di potenziale indotte da stimolazione elettrica, che sono piccole e sottosoglia (in seguito verrà spiegato che cos'è la soglia), si chiamano **fenomeni elettrotonici**.

Ricordiamo che un anodo è una sorgente di cariche positive che attira le cariche negative, cioè gli anioni, mentre il catodo è una sorgente di cariche negative che quindi attira le cariche positive, cioè i cationi. Se noi mettiamo vicino alla membrana cellulare i due elettrodi, cioè l'anodo positivo e il catodo negativo di una pila, abbiamo [*prima di chiudere il circuito NdR*] una piccola prevalenza di ioni positivi all'esterno e negativi all'interno; quando chiudiamo il circuito succede che l'anodo attira cariche negative e il catodo attira cariche positive che non passano la membrana, restano all'interno perché la membrana è un isolante; il lavoro potenziale è il lavoro svolto dalle cariche perché esse sono sequestrate essendo che c'è una permeabilità bassa per queste cariche.

La stimolazione elettrica al di fuori della cellula, se l'elettrodo non buca la cellula (e questo di solito non succede se non in condizioni di laboratorio sotto microscopio, con elettrodi con punta molto sottile), si usa per esempio quando vogliamo misurare la velocità di conduzione di un nervo, applicando degli elettrodi extracellulari, addirittura extracorporei, cioè che si posano sulla superficie. Quando c'è una stimolazione esterna alla membrana cellulare (su una fibra muscolare o una cellula nervosa) si ha una **redistribuzione di cariche**, non un passaggio di cariche: l'anodo attira cariche negative e quindi all'anodo ci sarà una relativa iperpolarizzazione, mentre dal lato del catodo saranno attirate senza passare la membrana cariche positive, quindi ci sarà una relativa depolarizzazione. In sintesi le cariche intracellulari, stimolando con elettrodi extracellulari, si concentrano in corrispondenza di elettrodi di segno opposto e quindi ci saranno cariche positive al catodo (positive rispetto alla prevalenza a riposo di negative), quindi una depolarizzazione, e invece negative all'anodo, quindi una iperpolarizzazione.

[*Slide 3 di Potenziali graduati e potenziale d'azione*]

Guardando la rappresentazione grafica di queste variazioni, coerentemente con il diagramma con cui siamo partiti, la rappresentazione dell'iperpolarizzazione per accumulo di cariche negative è una deflessione verso il basso, mentre la depolarizzazione, cioè l'accumulo di cariche positive, è una deflessione verso l'alto; entrambe tornano poi alla situazione di riposo.

Se poi si fa l'inverso, cioè gli elettrodi vengono fatti entrare dentro la cellula, cosa che si fa solo in laboratorio e non in clinica (dal momento che si può lavorare con il microscopio su singole cellule), allora si inverte tutto: in quel caso l'elettrodo positivo, cioè l'anodo, inietta delle cariche positive e l'elettrodo negativo, cioè il catodo, inietta delle cariche negative. Quindi succede il contrario: in questo caso la depolarizzazione si realizza all'anodo e la iperpolarizzazione si realizza al catodo, dal momento che le cariche vengono "iniettate" e non vengono fatte cambiare di posizione, quindi di concentrazione, senza farle passare.

Elettrodi extracellulari fanno redistribuire cariche interne alla cellula senza farle passare attraverso la membrana, quindi il catodo che è negativo attira cariche positive e determina nelle proprie vicinanze depolarizzazione, meno cariche negative e più positive, e viceversa l'anodo. Tutt'al contrario **se gli elettrodi sono intracellulari, il catodo libera cariche negative e iperpolarizza, mentre l'anodo libera cariche positive e depolarizza**.

[*Slide 4 di Potenziali graduati e potenziale d'azione*]

Tutto questo si visualizza con uno strumento che registra la differenza di potenziale, che non è altro che un'applicazione del voltmetro, cioè un voltmetro modificato in modo da visualizzare le variazioni nel tempo.

Il **voltmetro** ha una lancetta che arriva fino al livello di voltaggio misurato; si può poi costruire uno strumento con cui si misura lo svolgimento nel tempo (per cui abbiamo una rappresentazione bidimensionale) che ci porta ad avere una curva della variazione di potenziale nel tempo. Questa è la base dell'applicazione di elettrodi usati per registrare.

Elettrodi collegati ad un generatore si usano per stimolare, invece elettrodi collegati ad un voltmetro si usano per registrare. Tutte le applicazioni elettriche con cui la maggioranza dei medici ha a che fare (elettrocardiogramma, elettroencefalogramma…) sono registrazioni di differenze di potenziale che si generano nei tessuti biologici. In laboratorio o in qualche applicazione che si riduce alla clinica neurologica ci sono invece dei casi di stimolazione elettrica, come misurazione della velocità di conduzione o anche stimolazioni cerebrali, stimolazione elettrica transcranica…

È importante in generale ricordare la distinzione tra i due tipi di elettrodi, per stimolare e per registrare.

L'**oscilloscopio** è lo strumento utilizzato per misurare le variazioni di potenziale nel tempo.

[*Slide 5 di Potenziali graduati e potenziale d'azione*]

C'è una parte che è il voltmetro, quindi due elettrodi che registrano momento per momento una differenza di potenziale, tipo di un nervo o di un muscolo. Le differenze vengono amplificate perché esse sono piccole, in questo modo si possono vedere meglio. La parte tecnica specifica dello strumento è costituita da un catodo, che come tale spara elettroni, quindi cariche negative. Questo fascio di elettroni colpisce l'interno dello schermo, che è trattato con una sostanza luminescente, cioè una sostanza che emette luce quando è colpita dagli elettroni (schermi di solito verdi).

A riposo, prima di collegare gli elettrodi al nervo o al muscolo, vediamo un puntino, perché il fascio di elettroni colpisce il centro dello schermo. Nel momento in cui si collegano gli elettrodi della parte voltmetro alla superficie del nervo o del muscolo, dove ci sono delle variazioni di potenziale, per esempio una depolarizzazione (curva verso l'alto), vediamo che la traccia va verso l'alto. I due elettrodi registrano via via che sono montati sulla superficie eccitabile e attraverso l'amplificatore sono connessi a due placchette metalliche orizzontali, poste lungo l'asse verticale, una sopra e una sotto. Quando quella sopra è in contatto con l'elettrodo che registra una maggior negatività rispetto all'altro elettrodo, gli elettroni saranno respinti, verso il basso; quando invece la placca sopra è in circuito con l'elettrodo posto in contatto con la parte della superficie eccitabile che momento per momento è più positiva, attira elettroni, quindi il *pennello* di elettroni va su e giù.

Il punto diventa in realtà un punto in movimento e, dato che la luminanza della sostanza luminescente non cambia istantaneamente, descrive una traccia.

Il catodo spara elettroni sulla superficie interna; ci sono poi due placche disposte lungo l'asse orizzontale, cioè due elettrodi verticali, disposti a destra e sinistra. Sono fatti in modo che, in maniera regolabile dall'operatore, diventano di volta in volta, a tempi determinati dall'operatore, positivi o negativi. Ciò vuol dire, che mentre il pennello [*usa effettivamente questo termine NdR*] di elettroni fa su e giù, corrispondendo alle variazioni di potenziale della cellula o nervo, risente anche dell'applicazione di una differenza di potenziale dello strumento e viene spostato a destra e sinistra, perché gli elettroni vanno verso l'elettrodo positivo. Questo descrive quindi una traccia nel tempo, non solo su e giù (sarebbe l'equivalente di un voltmetro); facendo attirare questi elettroni, che si muovono in verticale, verso il lato positivo, la traccia si muove da quel lato, cioè descrive una variazione di voltaggio nel tempo che si vuole, secondo dopo secondo (questo è determinabile con le manopole dello strumento).

[*la descrizione che segue riguarda la slide numero 6 della presentazione Power Point, che non sapevo come inserire dato che ci sono le animazioni NdR*]

Questo è il tipico schermo di un oscilloscopio, in cui si possono registrare le tracce (quelle in alto) corrispondenti a una stimolazione elettrica (quella in basso); questa è un'applicazione dell'attività di un anodo extracellulare (quella in basso), con una corrente che ["mettiamo" *presumo, ma non sono certo NdR*] verso il basso. La variazione di potenziale della cellula è più smussa, ha un certo ritardo, rispetto a quella che si chiama un'onda quadra, ovvero una variazione elettrica istantanea alla chiusura del circuito che quindi poi ritorna al livello di base, mentre la variazione di potenziale segue con un certo ritardo (qua non ci sono unità di misura né in ascissa né in ordinata, è un esempio adimensionale).

Se si aumenta la variazione di voltaggio imposta dal generatore c'è un aumento dalla variazione di voltaggio nella cellula (se raddoppia l'uno, raddoppia l'altro), cioè <u>la proporzione è lineare</u> e va in un certo senso: se usiamo l'anodo induciamo una iperpolarizzazione, cioè la proporzione tra l'attività della stimolazione e la risposta della cellula è lineare.

Se si invertono gli elettrodi, invertendo i poli del generatore, facendo diventare quello che stimola un catodo, a quel punto ad una data intensità si ha una piccola depolarizzazione; se si raddoppia la depolarizzazione raddoppia. A un certo punto non c'è più linearità: scatta qualcosa, cioè invece di potenziali graduati, direttamente proporzionali all'intensità dello stimolo, a un certo punto si perde questa graduazione, questa linearità. Il potenziale supera lo 0 (quello che prima è stato chiamato overshoot, il sorpasso dello 0): come è stato anticipato c'è un continuo, oltre un certo livello il potenziale di depolarizzazione scappa fino a superare lo 0, verso quindi il potenziale di equilibrio del sodio, il quale non viene raggiunto, si è ancora un po' lontani (si arriva circa a +30), non c'è tempo per arrivare a +60. C'è comunque una inversione, un superamento dello 0 e immediatamente un ritorno. Questo si chiama **potenziale d'azione**. Quelli lineari, che possono essere in iperpolarizzazione, rappresentati verso il basso, o depolarizzazione, rappresentati verso l'alto, e che sono direttamente proporzionali in modo lineare all'intensità dello stimolo si chiamano **potenziali graduati**, invece quello che svincola dalla linearità e che cresce senza arrestarsi fino a superare lo 0 e invertire il potenziale si chiama **potenziale d'azione**.

In questa immagine vengono messe insieme stimolazione e registrazione.

[*Slide 7 di Potenziali graduati e potenziale d'azione*]

Nello schema è presente una situazione in cui l'anodo depolarizza e il catodo iperpolarizza, sono elettrodi intracellulari.

C'è un elettrodo stimolante a) e quindi una corrente che passa attraverso la membrana che può essere iperpolarizzante o depolarizzante a seconda dell'elettrodo (iperpolarizzante se si usa come catodo e depolarizzante se si usa come anodo, dipende da come li si collega al generatore). Ci sono delle variazioni nei due sensi: all'inizio c'è una stimolazione catodica per un po' di volte, poi invece l'inverso e ci sono elettrodi collegati all'oscilloscopio che registrano, uno vicino e uno lontano. Quindi le due tracce che si vedono sotto sono corrispondenti alla stimolazione e alla registrazione che visualizziamo all'oscilloscopio.

Se all'oscilloscopio rappresentiamo quello che registra <u>l'elettrodo vicino</u>, cioè b) (a) è la stimolazione, b) è quello che registriamo dall'elettrodo vicino), allora vediamo che, per una serie di volte, quando l'oscillazione è piccola la variazione è altrettanto piccola, ed è lineare. Sono potenziali graduati, che sono verso il basso (cioè iperpolarizzazione), tutte le volte che la stimolazione con un elettrodo intracellulare è con un catodo; se poi invertiamo, cioè stimoliamo con l'anodo e quindi aumentiamo le cariche positive e allora c'è una depolarizzazione.

A un certo punto si genera un potenziale d'azione, cioè aumentando l'intensità dello stimolo depolarizzante, da potenziale graduato si passa a potenziale d'azione. Questa stimolazione anodica ha fatto superare la soglia (la linea tratteggiata), cioè il livello critico sotto il quale ci sono potenziali graduati e sopra il quale ci sono potenziali d'azione, che è quindi un dato livello di voltaggio che separa i potenziali graduati dai potenziali d'azione.

Chiamiamo 1, 2 e 3 i quadretti dell'oscilloscopio della slide 6: intensità 1, sottosoglia; intensità 2 fa superare la soglia; intensità 3 sopra soglia.

Quando una variazione di potenziale va nel senso della depolarizzazione e supera la soglia, che è un livello critico sotto il quale non avviene un evento e sopra il quale avviene sempre, aumentando l'intensità dello stimolo sopra la soglia si ha sempre lo stesso risultato, cioè dà sempre un potenziale d'azione della stessa intensità (sia che lo stimolo sia di intensità 2 che di intensità 3). Cioè con la stimolazione, in questo caso elettrica (biologicamente non elettrica, nella vita reale, nella situazione del nostro organismo), le variazioni di potenziale possono essere verso l'equilibrio del potassio (in iperpolarizzazione) o verso l'equilibrio del sodio (in

depolarizzazione); se la depolarizzazione supera la soglia, il fenomeno da lineare diventa non lineare e diventa un potenziale d'azione che è sempre uguale a sé stesso per una data cellula.

Registro dall'elettrodo lontano: lontano vuol dire circa 1 mm, che è la distanza sufficiente per apprezzare una differenza tra il tracciato di voltaggio b) e quello c), cioè la distanza alla quale è possibile vedere che in c) ci sono gli stessi potenziali d'azione che ci sono in b) mentre non ci sono i potenziali graduati: ciò vuol dire che, a una distanza dell'ordine dei millimetri lungo una fibra o una cellula che può essere lunga fino a 10 cm, i potenziali graduati si attenuano fino a estinguersi e non si registrano più. Invece il potenziale d'azione è propagato (a 1mm, a 1cm, a 1m a 2m, in una balena a 30m ad esempio), cioè il potenziale d'azione segue tutta la lunghezza della cellula eccitabile e/o del suo prolungamento se ce l'ha (cioè se è una cellula nervosa).

Questa figura quindi è particolarmente importante, in quanto mostra:

- il rapporto tra stimolazione e attività elettrica della cellula;

- il fatto che si passa, a seconda dell'intensità, da fenomeni sottosoglia a fenomeni soprasoglia;

- il fatto che se si registra da lontano si registrano i fenomeni soprasoglia ma non quelli sottosoglia, cioè solamente i potenziali d'azione sono propagati, mentre i potenziali graduati si attenuano e si estinguono a una certa distanza.

È mostrata anche l'iperpolarizzazione postuma (verrà approfondita meglio nelle lezioni successive): subito dopo il potenziale d'azione, il potenziale diventa subito negativo [*poi registrazione disturbata NdR*].

Questo è il modo in cui si attenua il potenziale sottosoglia:

[*Slide 8 di Potenziali graduati e potenziale d'azione*]

Ci sono due cause di questa **attenuazione**.

Se partiamo dal sito di depolarizzazione e in ascisse abbiamo la distanza con il tempo, in ordinate la variazione, si vede che la variazione sottosoglia è sempre più piccola di 5 mV, di solito anche molto più piccola, nell'ordine di 1-3 mV. A distanza si attenua, perché le cariche che entrano o che variano la propria concentrazione (cioè che entrano da canali o che, attirati da elettrodi esterni, si ridistribuiscono) poi si disperdono all'interno del fluido intracellulare e trovano sempre qualche canale passivo aperto da cui uscire. C'è quindi una dispersione all'interno del fluido intracellulare e un'uscita attraverso canali passivi, per cui un potenziale sottosoglia scompare nell'ambito di distanze dell'ordine dei millimetri. Al contrario invece del potenziale d'azione che si propaga perché viene rigenerato punto per punto.

L'ultima cosa che viene trattata in questa lezione riguarda le diverse possibili **origini dei potenziali graduati nelle membrane biologiche**.

Questo è una classificazione riassuntiva semplice con qualche lacuna, utile per ottenere un quadro d'insieme:

A) Sostanze chimiche che vengono da dentro, cioè **mediatori endogeni** che agiscono su sinapsi, su recettori.

B) **Sostanze esogene**, come per esempio il cloruro di sodio, le molecole che portano gli odori ecc, che si legano a recettori di cellule recettoriali (della cavità orale per il gusto, della muscosa nasale per l'olfatto…) e che determinano un'attività elettrica. "Recettori" è una di quelle parole che hanno più di un'accezione: RECETTORE può essere una cellula (cellula recettoriale che esprime sulla membrane dei recettori), oppure una molecola.

Le variazioni di potenziale legate ai meccanismi del punto A sono chiamate **potenziale post-sinaptico** (quello che il mediatore determina a livello di una sinapsi) e **potenziale di recettore** (quello che una molecola genera in una cellula recettoriale, legandosi a molecole di recettore).

C) L’altra possibilità è la **deformazione meccanica**, che non coinvolge molecole (ad esempio quando si tocca con il polpastrello una superficie o un oggetto o si stira un muscolo o si muove un arto) ed è legata solo ad una deformazione meccanica della membrana cellulare; questo determina ancora un **potenziale di recettore** (quindi chiamo potenziale di recettore sia quello legato a una molecola sia quello legato a una deformazione meccanica).

D) Da ultimo rimane un meccanismo che non è legato né a molecole né a deformazione meccanica, quando non c’è nulla che viene da fuori la cellula, che porta delle variazioni di potenziale rispetto al riposo ed è **l’autoritmicità**, anche se c’è un po’ di forzatura, perché quella non è esattamente un potenziale graduato, origina delle variazioni rispetto al potenziale di riposo: nel caso del cuore è una variazione che si chiama **potenziale pacemaker** (pacemaker è il nome del dispositivo, ma in primo luogo è il meccanismo normale che viene sostituito dallo strumento). Quindi il potenziale pacemaker è la variazione spontanea autogenerata, autoritmica, che non è presente solo nel cuore, ma anche in molte cellule muscolari lisce del muscolo involontario.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 9/10/2012

Anna Brunelli Prof. Tassinari 09/10/2012

ORIGINE BIOLOGICA DELLE VARIAZIONI DI POTENZIALE

Per origine **biologica** si intende quella non artificiale, ovvero non da stimolazione di laboratorio.

(riferimento: lezione “potenziali graduati e potenziali d’azione”, diapositiva 10)

Nelle cellule il passaggio da potenziale di riposo verso un potenziale graduato, oppure verso un potenziale d’azione come nel caso C, può essere causata da:

A) **Legame con sostanza chimica**, rappresentata da un mediatore o da una sostanza esogena.

1. Un mediatore può agire a livello della sinapsi generando un potenziale post-sinaptico oppure può agire a livello dei recettori cellulari;
2. Una sostanza esogena può essere rilevata da recettori cellulari, oppure da cellule specializzate come quelle degli organi di senso, generando in questo caso un potenziale di recettore (per recettore qui si intende l’intera cellula o una sua parte, *es. recettori olfattivi NdR*)

B) **Deformazione meccanica**. Alcune cellule specializzate non dispongono di molecole che fungono da recettore, ma rispondono alla pressione esercitata sulla loro superficie sempre mediante l’apertura o la chiusura di canali ionici, generando quindi un altro tipo di potenziale di recettore.

C) **Autoritmicità**. Si tratta di cellule particolari in cui si determina la formazione del potenziale pacemaker, che è un potenziale d’azione. *Esempi sono le cellule del miocardio specifico, le cellule della muscolatura liscia involontaria*.

Questo elenco riassume i tipi di stimolo che possono innescare un potenziale, graduato o d’azione, **in vivo**. Tutte queste diverse situazioni esitano in una modificazione della permeabilità della membrana agli ioni. La **stimolazione**, infatti, corrisponde sempre a un passaggio di cariche. È importante allora distinguere le diverse cause che la inducono (A, B, C).

N.B. In laboratorio generalmente la variazione di potenziale si somministra come stimolo della corrente elettrica per mezzo di elettrodi.

POTENZIALE D’AZIONE

(diapositiva 11)

Questo grafico mette a confronto la variazione del potenziale di membrana al variare dell’intensità di uno stimolo somministrato sperimentalmente. In esso la variazione di potenziale è sempre verso l’alto e, quindi, si tratta sempre di una **depolarizzazione**.

Si nota una proporzionalità diretta tra l'intensità dello stimolo e la variazione del potenziale da esso indotta, fino ad un certo livello di voltaggio, cosiddetto **valore soglia** (threshold). Esso è il limite sopra il quale scatta un potenziale d'azione, che non è più proporzionale. Oltre questo valore la risposta cellulare, e cioè la variazione del potenziale, è sempre la stessa sebbene l'intensità dello stimolo somministrato possa variare (lo stimolo ovviamente deve essere superiore al valore di soglia). Si parla di "**Legge del tutto o nulla**", per indicare la non linearità del fenomeno. Essa differenzia il potenziale d'azione dal potenziale graduato. Nel potenziale d'azione viene meno il rapporto di linearità tra intensità dello stimolo e variazione del potenziale: se il valore soglia è raggiunto si ha il 'tutto', altrimenti il 'nulla' (ossia un semplice potenziale graduato).

Lo stimolo può essere variato in intensità a seconda della sua natura: si può variare il numero di mediatori, si può variare la forza applicata alla superficie, oppure variando l'intensità della corrente somministrata.

Bisogna notare che questo grafico è puramente rappresentativo, non rispettando le proporzioni né per quanto riguarda la scala del potenziale, né quella del tempo. Inoltre non corrisponde a ciò che si ottiene sullo schermo dell'oscilloscopio: l'andamento del potenziale sembra avere una sorta di 'stasi' intorno alla soglia durante la depolarizzazione, mentre sarebbe più corretta rappresentarla con un andamento lineare. Inoltre mancano le informazioni relative al tempo in cui avviene un potenziale d'azione: per la cellula nervosa e la cellula muscolare esso corrisponde ad 1-2 ms.

Andamento del potenziale d'azione

(diapositiva 14)

Il potenziale d'azione è costituito da una rapidissima depolarizzazione (meno di 1ms), seguita da una ripolarizzazione altrettanto rapida, che porta il potenziale della cellula ad un valore più negativo di quello dello stato di riposo. Si tratta dell'**iperpolarizzazione postuma**, fenomeno che si protrae per 1-2 ms dopo la fine del potenziale d'azione.

Si può notare come durante di potenziale d'azione il potenziale della cellula passi dall'essere molto vicino al potenziale di equilibrio elettrochimico del potassio all'essere poi vicino a quello del sodio. Si passa cioè dai -70mV ai +30mV, per poi raggiungere un valore più negativo dei -70mV.

L'iperpolarizzazione postuma è spiegabile alla luce dell'andamento delle permeabilità della membrana ai diversi ioni. Nel grafico del potenziale di membrana *(a)* in ordinate è riportato il potenziale con una scala che è quasi logaritmica. Nel grafico della permeabilità di membrana *(b)* in ordinate è riportata la variazione di permeabilità rispetto al riposo. Osservandoli si nota come la permeabilità della membrana al **sodio** *(curva violetta)* aumenti fino a 600 volte durante la depolarizzazione, facendo sì che esso entri nella cellula tentando di raggiungere il potenziale di equilibrio elettrochimico di +60 mV. La forza con cui entra è proporzionale alla differenza di potenziale tra – 70 mV e + 60 mV (= 130 mV). Questo valore non viene raggiunto in quanto la permeabilità ritorna rapidamente ai valori iniziali, tant'è che il potenziale di membrana raggiunge i soli +30 mV. Se il fenomeno durasse di più si potrebbe giungere a valori anche più positivi di + 60mV.

L'andamento della permeabilità al **potassio** è ben diverso *(curva giallo-ocra):* sia l'aumento che la diminuzione successiva di permeabilità sono fenomeni più lenti rispetto ai relativi del sodio. Durano 2-3ms e sono quindi più duraturi. La permeabilità al potassio, che a differenza di quella del sodio è elevata già a riposo, aumenta solo fino a 100-200 volte e impiega più tempo a ritornare al valore di permeabilità iniziale, tant'è che alla fine del potenziale d'azione, nello stesso istante, la permeabilità al sodio è già tornata ai valori iniziali mentre quella al potassio è ancora aumentata. Ne consegue che alla fine del potenziale d'azione vi sono ancora degli ioni potassio che fuoriescono dalla cellula (tentando di raggiungere il potenziale di equilibrio elettrochimico) e che causano l'iperpolarizzazione postuma. La quantità totale degli ioni potassio che escono è, infatti, maggiore a quella degli ioni sodio che sono entrati.

Le due variazioni di permeabilità sono innescate dallo stesso fenomeno, ovvero dal potenziale d'azione. Esso è autolimitante poiché l'ingresso di ioni sodio è contemporaneo ed è seguito dall'uscita di ioni potassio.

CANALI VOLTAGGIO-DIPENDENTI

(diapositiva 20)

A livello della membrana plasmatica accanto ai canali passivi *già discussi* esistono anche dei **canali** detti **voltaggio-dipendenti**. Questi canali presentano una o più parti sensibili ai cambiamenti di voltaggio, ovvero dei sensori di voltaggio. Essi regolano lo stato di apertura e di chiusura del canale in modo ben preciso. I sensori altro non sono che subunità proteiche costituite da residui aminoacidi carichi, le cui cariche si spostano per un istante in corrispondenza del valore di voltaggio che arrivi alla soglia. Nel canale voltaggio-dipendente vi sono delle porte o gate che rimangono chiuse sino a che non viene raggiunto il valore soglia di voltaggio. Ciò causa un cambiamento conformazionale nel sensore che determina quindi l'apertura delle porte. Prima si apre il canale del sodio, poi quello del potassio che rimane aperto per un tempo maggiore.

Esperimenti di Hodgkin e Huxley

Questi due ricercatori inglesi ricevettero il Nobel per la Medicina (*nel 1963)* grazie ai loro studi sull'assone del calamaro gigante, studi che vennero pubblicati nel 1952 ma che risalivano ad anni precedenti. Scelsero di utilizzare questa particolare fibra nervosa per le sue notevoli dimensioni: essa raggiunge infatti 1 mm di diametro ed era quindi facilmente manipolabile e penetrabile con gli elettrodi allora disponibili (oggi siamo in grado di studiare assoni di 20 μm di diametro e cellule nervose di 70 μm).

Essi diedero conferma all'ipotesi che la depolarizzazione dipende dal sodio e che la ripolarizzazione dipende dal potassio.

Blocco di voltaggio o voltage clamp

Hodgkin e Huxley si avvalsero di questa tecnica nei loro esperimenti. È costituita da un circuito elettrico in cui si è in grado di impostare a quale voltaggio dovrà corrispondere il potenziale transmembrana della fibra che si sta studiando. Dato il voltaggio che si vuole raggiungere (che sarà sopra soglia se si vuole studiare il potenziale d'azione), un elettrodo appartenente al circuito e funzionante come sensore rileva il potenziale transmembrana della fibra e inietta in essa tante cariche quante sono necessarie a raggiungere il voltaggio stabilito. Il sensore risponde poi anche ai cambiamenti del potenziale transmembrana iniettando cariche di segno opposto rispetto ai mutamenti della fibra, mantenendo quindi il voltaggio stabilito. È un meccanismo di feedback (*negativo?*). Da qui il termine di **blocco del voltaggio**, il valore è 'fissato' dal ricercatore. (*Il prof non è stato chiarissimo, ho rielaborato e aggiunto informazioni NdR*).

In fisiologia il flusso di **corrente** è considerato per convenzione negativo quando va verso il polo negativo e positivo quando va verso il polo positivo: in figura 3.6 *(diapositiva 15)* si capisce quindi come l'andamento verso il basso del flusso di corrente (verso il polo negativo) indichi che le cariche entrano nella cellula. Corrisponde allora a una depolarizzazione. Si noti come l'andamento del voltaggio sia invece l'opposto di quello del flusso nello stesso istante della fase tardiva del potenziale d'azione. La curva del grafico si riferisce a un voltaggio bloccato al valore di **0 mV**. Questo è un valore ampiamente sopra la soglia (- 70 mV).

NB: nel grafico la corrente varia nell'ordine dei mA (ordinate).

Dopo aver appurato che in condizioni normali vi sono cariche positive che entrano nella cellula seguite da altre ancora che poi escono, Hogkin e Huxley proseguirono con il loro esperimento sostituendo gli ioni sodio del mezzo in cui era posta la fibra nervosa (acqua di mare, per riproporre le condizioni fisiologiche del calamaro) con ioni positivi impermeabili alla membrana (utilizzarono la colina). Essi rimanevano impermeabili anche nelle condizioni di maggior permeabilità date dal potenziale d'azione. Ripetendo la tecnica videro che non vi erano più le cariche positive che entravano nella cellula, ma rimanevano solamente quelle che uscivano nella fase tardiva. *(diapositiva 16)* Sottraendo la curva del flusso di corrente del primo esperimento *(curva nera, uscita di potassio)* con quella del secondo ottennero una corrente che entrava unicamente nella cellula *(c, corrente del solo sodio)*. Ciò permise di identificare il **sodio** come lo ione positivo che entrava nella cellula nella fase iniziale e il **potassio** come lo ione positivo che fuoriusciva dalla cellula in fase tardiva.

Patch Clamp

Negli anni '80 grazie a tecniche ormai affinate si riuscì ad applicare la tecnica del blocco di voltaggio a piccole porzioni della membrana cellulare, dette *patch*. Ciò permise di acquisire nuove informazioni riguardo ciò che era stato studiato precedentemente. Il **patch clamp** (blocco di voltaggio di un pezzo di membrana) si basa sullo stesso principio del voltage clamp ma prevede l'uso di una pipetta di vetro contenente un mezzo conduttore (essa funge anche da elettrodo) con cui aspirare piccole parti di membrana in modo da poter isolare singoli canali voltaggio-dipendenti. Si misurano i flussi di corrente attraverso questi canali isolati. L'unità di misura è il pA. Questi quantitativi minimi di cariche che passano attraverso i canali sono costanti, e sono identici anche per canali diversi. Si parla di variazioni quantali di flusso di corrente. Osservando il grafico *(diapositiva 18)*, che porta in ordinate gli Ampere, si vede come le linee di separazione orizzontali indichino livelli che corrispondono a **quanti** tutti uguali di corrente che passa attraverso diversi canali ionici.

STRUTTURA DEL CANALE VOLTAGGIO-DIPENDENTE DEL SODIO

Ancora negli anni '80, grazie a esperimenti nel campo sia dell'elettrofisiologia come i precedenti, sia della biochimica, come ad esempio la digestione enzimatica delle proteine, è stato possibile individuare la struttura dei canali voltaggio-dipendenti. Oggi grazie a strumenti quali la manipolazione genica si è in grado di descriverla ancor più accuratamente.

Secondo un modello semplificato il **canale del sodio** possiede due diverse porte: una esterna ed una interna, rispettivamente "porta di attivazione" e "porta di inattivazione". *(cfr figura nell'ultimo Vander)* A riposo vi è una porzione di molecola che mantiene chiusa la porta di attivazione ed un'altra porzione di molecola che fluttua nel versante citoplasmatico, lasciando aperta la porta di inattivazione. Quando il voltaggio raggiunge la soglia si ha un cambiamento conformazionale nella molecola, tanto che la particella che prima bloccava la porta esterna si sposta lasciandola aperta: il sodio può così entrare. Durante l'overshooting del potenziale d'azione la positività delle cariche presenti all'interno della cellula causa un cambiamento conformazionale anche nella particella associata al versante citoplasmatico del canale, facendo sì che essa si porti ad ostruire la porta di inattivazione. Se ne deduce che il canale per il sodio presenta un preciso intervallo di tempo in cui risulta essere aperto. Tuttavia la chiusura del canale nella fase intermedia del potenziale d'azione, alla fine dell'aumento della permeabilità al sodio, è diversa da quella a riposo: in questo ultimo caso il canale è chiuso perché lo è la porta esterna, durante il potenziale d'azione è chiuso perché lo è la porta

interna. Dopo la chiusura del canale per il sodio il potenziale di membrana ritorna ad essere negativo per la progressiva caduta della permeabilità al sodio della membrana e soprattutto per la fuoriuscita di ioni potassio per mezzo del loro specifico canale voltaggio-dipendente. Questo ritorno allo stato di voltaggio negativo fa sì che la porta di inattivazione ritorni ad essere libera, e che la porta di attivazione risulti bloccata come lo era all'inizio del ciclo (sempre per i cambiamenti conformazionali detti precedentemente, dovuti alla presenza dei sensori del voltaggio).

Riassumendo: quando il voltaggio transmembrana diminuisce e sta per diventare positivo, la porta esterna si apre; appena c'è l'inversione, ovvero l'interno diviene più positivo dell'esterno, la porta interna si chiude.

Il tempo in cui il canale del sodio rimane aperto corrisponde a meno di 1 ms: è così breve da determinare infatti la rapida depolarizzazione iniziale del potenziale d'azione.

CANALE VOLTAGGIO-DIPENDENTE DEL POTASSIO

Funziona con un meccanismo simile a quello canale del sodio. A differenza di quello del sodio presenta però un unico sensore al voltaggio e quindi un'unica porta. Inoltre l'intervallo di tempo in cui rimane aperto è maggiore di quello del sodio, quindi il potassio che esce è di più del sodio che entra. Il canale del potassio fa, ovviamente, fluire cariche secondo il gradiente elettrochimico e secondo la distanza tra potenziale di equilibrio del potassio e potenziale attuale della cellula.

POMPA SODIO-POTASSIO

La pompa ATPasica Naâ • º/Kâ • º ha un ruolo chiave non solo nel mantenimento del potenziale di riposo di tutte le cellule ma, nelle cellule eccitabili, lo ha anche nel ripristino della separazione di cariche che si altera nel potenziale d'azione. Anche nelle cellule eccitabili la pompa contribuisce un 10% al potenziale di riposo. C'è da considerare però che, sebbene alla fine del potenziale d'azione la cellula si trovi ad un valore di voltaggio simile a quello dello stato di riposo, ciò è dovuto alla massiccia migrazione del potassio al di fuori della cellula, e quindi si è in presenza di in una condizione di concentrazioni ioniche tra i due lati della membrana diversa da quella di riposo.

In condizioni sperimentali se si bloccasse la pompa Naâ • º/Kâ • º in una cellula non eccitabile si noterebbe solo una leggera diminuzione del potenziale di riposo *(leggero aumento positivo NdR)*, mentre invece se la si bloccasse in una cellula eccitabile oltre a questo effetto si otterrebbe che dopo un certo tempo e un certo numero di potenziali d'azione (100 – 1000) la cellula non ne potrebbe più generare di nuovi. La maggior parte delle cellule eccitabili spende infatti gran parte della sua energia in ATP proprio per ripristinare le concentrazioni del sodio e del potassio tra i due lati della membrana.

Se il **tempo minimo** in cui si può avere un potenziale d'azione è 1 ms (nelle cellule eccitabili più grandi, più capaci), in un secondo vi possono essere fino a 1000 potenziali d'azione nella medesima cellula. È quindi comprensibile l'importanza della pompa Naâ • º/Kâ • º nel ripristino delle concentrazioni ioniche iniziali di sodio e potassio.

DIFFERENZE TRA POTENZIALI GRADUATI E POTENZIALI D'AZIONE

*(*PG = Potenziale graduato; Pda = Potenziale d'azione)*

1) Ampiezza:

- PG – l'ampiezza varia a seconda dell'intensità dello stimolo, qualsiasi esso sia, con una proporzione lineare;
- PdA – l'ampiezza è sempre la stessa per tutti gli stimoli che superino la soglia. La cellula può comunque rispondere in modo diverso a seconda degli stimoli per mezzo di frequenze diverse (numero dei PdA al secondo);

2) Sommabilità:

- PG – può esserci, ed è distinguibile in sommazione temporale, quando nel tempo si susseguono delle stimolazioni nel medesimo punto della cellula (se avvengono in tempi concomitanti), e in sommazione spaziale laddove la cellula sia stimolata in punti diversi vicini tra loro ma nello stesso istante (si può trattare di sommazione algebrica);
- PdA – non può avvenire (tutto o nulla);

3) Soglia:

- PG – non la presenta;
- PdA – è presente. Corrisponde ad un valore compreso tra i 10 e i 15 mV meno negativi del valore di potenziale a riposo della cellula. È quindi una depolarizzazione. (es. P. di riposo = -70 mV e soglia = -60/-55 mV);

4) Periodo refrattario, che corrisponde all'intervallo di tempo nel quale la cellula non può rispondere ad una nuova stimolazione dopo che se n'è verificata una prima (è un periodo di **ineccitabilità**):

- PG – non lo presentano;
- PdA – lo presentano. Viene suddiviso in un periodo refrattario assoluto, che coincide con la fase di ripolarizzazione del PdA nella quale la porta di inattivazione del canale del sodio è bloccata (il canale non può rispondere in alcun modo) e in un periodo refrattario relativo che corrisponde invece al periodo dell'iperpolarizzazione postuma durante la quale il potenziale di membrana è più negativo del potenziale di riposo e quindi per raggiungere la soglia lo stimolo somministrato dev'essere più intenso rispetto alle condizioni di riposo (graficamente si nota che il salto tra il potenziale attuale e il livello soglia è maggiore);

5) Decremento:

- PG – sono condotti in modo decrementale, ovvero si attenuano. Sperimentalmente è possibile rilevare questa attenuazione misurando la risposta cellulare nel punto di stimolazione e in un altro punto ad una distanza progressiva di 1 mm: la variazione di potenziale diminuisce via via;
- PdA – sono condotti senza decremento, ad ampiezza costante del potenziale d'azione;

6) Durata:

- PG – ha durata variabile. Dipende da molti fattori quali il tipo di stimolo, il tipo di membrana, il tipo di canali;
- PdA – ha durata costante per lo stesso tipo di cellula. Per le cellule nervose e muscolari scheletriche corrisponde ad 1-2 ms, mentre nel caso delle cellule del miocardio aspecifico si tratta di un tempo molto maggiore.

Miocardio Aspecifico

(diapositiva 36)

Osservando il grafico del potenziale d'azione del miocardio aspecifico si nota come esso assuma una forma assai diversa rispetto a quella che generalmente si osserva nel caso delle cellule nervose o muscolari scheletriche. Inoltre l'unità di misura del tempo in questo grafico risulta essere espressa in **secondi** e non più millisecondi: il potenziale d'azione cardiaco raggiunge infatti i **200/300 ms**, ed è quindi 200 o 300 volte più lento del potenziale d'azione della cellula nervosa o muscolare scheletrica. Questa particolare lentezza è dovuta al fatto che sono coinvolti canali voltaggio-dipendenti diversi dotati di permeabilità differenti. Nel miocardio aspecifico (99% della massa muscolare del cuore) vi sono **2 canali** voltaggio-dipendenti peculiari. L'uno è per il **potassio** e la sua permeabilità ha andamento opposto rispetto a quella dei canali per il potassio presenti nelle normali cellule eccitabili *(diapositiva 37)*; essa diminuisce e di fatto ritarda la ripolarizzazione del potenziale d'azione. L'altro canale, peculiare di questo tessuto, è un canale per il $\mathbf{Ca^{2+}}$ la cui permeabilità aumenta rapidamente e si riduce invece lentamente durante il potenziale d'azione. Ciò fa sì che nel complesso un numero maggiore di cariche positive (Ca^{2+}) entrino nella cellula e un numero inferiore di cariche positive (K^{+}) escano. In questo modo il PdA cardiaco dura più a lungo (vi è uno stallo noto come **plateau**).

N.B. Si può comprendere il significato funzionale di questo lungo potenziale d'azione alla luce della funzione del cuore: esso fungendo da pompa, si riempie di sangue per poi spingerlo lungo il circolo mediante la contrazione. Un potenziale d'azione molto duraturo coincide anche con un periodo di refrattarietà altrettanto lungo. Se il cuore fosse rieccitabile nel periodo di refrattarietà, rimarrebbe contratto. Avere un periodo refrattario lungo impedisce al cuore di essere eccitato con una frequenza tanto elevata da causare una contrazione continua (l'eccitazione nel cuore corrisponde alla sistole, si avrebbe cioè una sistole continua). È una protezione data dall'evoluzione, che consente al cuore di funzionare da pompa aspirante oltre che da pompa spremente. La contrazione continua del muscolo è definita in generale come tetanizzazione.

7) Iperpolarizzazione o depolarizzazione:

- PG – possono essere sia variazioni di potenziale in senso positivo o negativo (ecco perché la sommazione può essere intesa anche somma algebrica: la somma di due eventi uguali e di segno opposto è zero);
- Pda – comincia sempre con una depolarizzazione (e poi vi è l'overshoot e la ripolarizzazione)

8) Generazione:

- PG – sono generati *secondo la tabella discussa precedentemente* (trasmettitori, recettori ecc.)
- PdA – anch'essi generati da uno qualsiasi dei suddetti meccanismi purchè causino una depolarizzazione che raggiunga la soglia;

9) Tipo di canali:

- PG – sono canali stimolo-dipendenti la cui apertura dipende da diversi fattori (stimolo chimico, meccanico o autoritmicità);
- PdA – sono i canali voltaggio-dipendenti *descritti precedentemente*, alla cui apertura segue un processo autorigenerativo. Con "autorigenerativo" si intende il fenomeno di **feedback positivo** per cui se questi canali si aprono quando rilevano una depolarizzazione di membrana (causata dai canali stimolo-dipendeti), la loro apertura permette il passaggio di nuovi ioni positivi che andranno ad incrementare la depolarizzazione della cellula e quindi a far aprire nuovi canali.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 11/10/2012

Geoffrey Carli

Prof. Giancarlo Tassinari

11/10/12

PROPRIETA' PASSIVE DELLA MEMBRANA

La membrana si comporta come un circuito elettrico, in cui vi sono delle resistenze che si oppongono al flusso di cariche, e al contempo presenta la caratteristica di un dielettrico, ai cui lati le cariche opposte si accumulano *(cfr. http://it.wikipedia.org/wiki/Condensatore_(elettrotecnica) NdR*). Quindi la cellula nervosa, e in particolar modo l'assone, possono essere paragonati ad una serie di resistenze e condensatori. La propagazione di tutte le variazioni di potenziale dipende da resistenze e capacità.

Come indicato nello schema elettrico *[cfr. diapo 2]* la prima resistenza è quella interna, o longitudinale, dell'assone, chiamata **resistenza assiale**, ed essa si oppone al flusso della corrente ionica. Vi è poi la **resistenza di membrana**, che si oppone all'uscita di ioni dall'assone, rappresentata dalla serie di proteine canale. Infine vi è il **condensatore**, rappresentato dal doppio strato lipidico (che funge da dielettrico) ai cui lati si accumulano cariche positive e negative. Resistenza e capacità di membrana sono disposte tra di loro in parallelo. Vi sarebbe inoltre la **resistenza esterna**, dovuta all'ambiente extracellulare, che però è trascurabile per le finalità di questo corso.

Quando si fanno studi utilizzando la tecnica del blocco di voltaggio chiamato **voltage clamp** *[diapo 3, figura A sx]* facendo variare il potenziale di +10 mV (potenziale sotto soglia) il primo effetto è una corrente in uscita costituita da cariche positive che escono dalla membrana. Ciò corrisponde alla scarica del condensatore rappresentato dalla membrana ed è chiamata corrente capacitiva. Anche nel classico esperimento di Hodgkin e Huxley del 1952 *[fig. A dx]*, in cui vi è un blocco del voltaggio sopra soglia, vi è un picco iniziale, che corrisponde alla corrente capacitiva di scarica della membrana, seguito immediatamente dal potenziale d'azione visto in negativo (curva verso il basso) rispetto al verso perché è la corrente che entra. Oggi i canali del sodio (voltaggio-dipendenti) possono essere bloccati con una tossina, la tetrodotossina (TTX). In questo caso la corrente misurata corrisponderà al flusso del potassio, mentre con il tetraetilammonio (TEA), che blocca i canali del potassio, si ottiene la corrente corrispondente al flusso di sodio verso l'interno della cellula *[fig. C]*.

La resistenza assiale è sostanzialmente assimilabile alla resistenza idraulica, ovvero è inversamente proporzionale al diametro. La resistenza di membrana determina poi la resistenza di ingresso, che si oppone all'entrata di cariche nella cellula. Quindi la resistenza assiale condiziona la velocità di conduzione del potenziale, mentre la resistenza d'ingresso condiziona la possibilità che entrino cariche e quindi l'eccitabilità stessa della cellula. Poiché quest'ultima è inversamente proporzionale alla superficie i neuroni più piccoli, che hanno quindi un'alta resistenza d'ingresso, sono molto eccitabili (**a parità di corrente si ha una maggior ΔV**). Questi fenomeni determinano i limiti dimensionali dei neuroni in quanto un assone molto grande avrebbe una alta capacità di

membrana (perché capacità in parallelo si sommano tra loro ovvero più estesa è la superficie, più cariche sequestra) ed una bassa resistenza (perché le resistenze in parallelo si sommano per il loro inverso).

La **costante di tempo** τ è il tempo dopo il quale l'elemento eccitabile raggiunge o perde il 63% del potenziale raggiunto. La **costante di spazio** λ è la distanza alla quale l'elemento eccitabile ha perduto il 63% del potenziale raggiunto; questa curva è qualitativamente identica a quella dell'attenuazione del potenziale sotto soglia. *[cfr diapo 5].* Al tempo τ o alla distanza λ la differenza di voltaggio raggiunta è la differenza iniziale moltiplicata eâ • »1 dove "e" è il numero di Eulero, o Nepero; il numero di Eulero è 2,718 quindi eâ • »1 = 1/e = 0,37 ≈ **37%**.

Il P.d'A. si propaga senza decremento per tutta la lunghezza delle fibre eccitabili. Tuttavia, dato che la costante di spazio λ (le cariche entrate si spostano, quindi la costante di tempo ci interessa di meno) ha negli assoni un valore medio di circa 1 mm, a soli 3 mm (3 λ) dall'origine la variazione di voltaggio sarebbe sotto soglia (resterebbero circa 5 mV dell'ampiezza del P.d'A. che di media è da -70mV a +30mV, ovvero il 37% del 37% del 37% di 100 mV). Infatti se a un λ di questi 100 ne è rimasto 37%, a un 1 mm siamo a 37; ad un altro mm siamo a 37% di 37 che è 12-13; ad un altro mm siamo al 37% di 12 quindi siamo sotto i 10mV. La propagazione del P.d'A. implica quindi la rigenerazione del medesimo in un spazio minore di 2 λ, grazie a canali Na+ voltaggio dipendenti distribuiti lungo tutta la membrana che il P.d'A. incontra nel suo percorso mentre ha un valore ancora al di sopra della soglia; altrimenti per le proprietà passive della membrana il P.d'A. morirebbe entro pochi mm. Questo significa inoltre che il sodio che è entrato per generare il potenziale d'azione non è lo stesso che poi lo propaga, non vi è cioè una vera corrente di ioni durante la propagazione del potenziale d'azione ma un'entrata di ioni sodio in successione punto per punto. *[Cfr diapo 7]*

Il meccanismo di propagazione del P.d'A. si spiega come un fronte di cariche positive, che realizza un'inversione di potenziale e subito dopo un ritorno alla polarizzazione di riposo, sia però ancora tanto lontano dal riposo da far aprire i canali voltaggio-dipendenti lì vicino. Il potenziale d'azione non torna mai indietro perché la zona appena attraversata da esso si trova nel **periodo refrattario** (come un incendio non torna indietro dove ha già bruciato). *[cfr diapo 8]*

Pur essendo potenzialmente bidirezionale, negli organismi la propagazione del P.d'a. segue un solo verso (non nelle fibre muscolari!). Questo è dovuto al fatto che diverse classi di neuroni sono vincolati a diverse zone. In base alla **polarizzazione funzionale** (il verso in cui si propaga l'eccitazione sopra soglia), i neuroni sono divisi principalmente in tre classi: afferenti, efferenti, interneuroni. In un neurone **afferente** il segnale nasce dal recettore all'estremità distale, invece in un neurone **efferente** il segnale nasce nel corpo cellulare, che si trova all'interno del SNC, e si propaga dal centro alla periferia. Nel caso di potenziali d'azione "accidentali" (per esempio dovuti ad una scarica elettrica o una botta) questi si propagano dal punto di inizio in entrambe le direzioni.

La conduzione nel verso fisiologico è detta **ortodromica**, quella opposta **antidromica** (situazioni accidentali, situazioni di stimolazione di laboratorio o clinica; es. nella misurazione della velocità di conduzione in un nervo si ha stimolazione contemporanea di fibre afferenti ed efferenti in un nervo misto, come il nervo sciatico, e quindi schematicamente metà delle fibre conduce in senso ortodromico, l'altra metà in senso antidromico). Si fa inoltre la distinzione tra **anterogrado** e **retrogrado** in basse al flusso assonico (anterogrado dal corpo cellulare alla periferia, retrogrado dalla periferia al centro); entrambi i flussi sono normalmente presenti nel neurone (es. enzimi per la sintesi dei mediatori prodotti nel nucleo e trasferiti in periferia; agenti patogeni che migrano dall'assone al nucleo).

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 15/10/2012

LEZIONE DI FISIOLOGIA DEL 15/10/12

SBOBINATORE: ALESSANDRO CIVETTINI **PROFESSORE: GIANCARLO TASSINARI**

Fig. 36. Registrazione del potenziale d'azione composto del nervo sciatico a diverse distanze dal punto stimolato.

A sinistra. Schema del dispositivo di stimolazione (S) e di registrazione con oscillografo catodico (R), per quattro diverse distanze.

A destra. Sull'ascissa, il tempo in msec; sull'ordinata la distanza fra S (punto stimolato) e R (punto registrato) in mm. Lo stimolo era appena massimale per le fibre β. Quattro tracciati presi a distanza crescente dimostrano la separazione sempre più evidente fra potenziali α e β. Le due linee rette passano per gli inizi dei potenziali α e β e permettono di misurare la velocità di conduzione delle fibre più veloci di ciascun gruppo.

(Da J. Erlanger e H. S. Gasser, *Electrical signs of nervous activity*, Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1937, fig. 8).

Siamo arrivati a parlare della velocità di conduzione; la volta scorsa abbiamo fatto quella classificazione, molto generale, di neuroni afferenti, efferenti ed interni del sistema nervoso centrale, o per semplicità interneuroni, che non corrisponde alla definizione istologica degli interneuroni, e abbiamo visto, la distinzione tra andamento ortodromico e antidromico del potenziale d'azione in un neurone e abbiamo visto i termini **ANTEROGRADO** e **RETROGRADO** riferiti al trasporto assonico. Rimane (*da parlare)* della velocità di conduzione e di come si misura questo parametro, che ha implicazioni anche in neurologia. Nel paziente, nel vivente, si misura ad es. su un nervo, che sono di solito misti.

Se vedete lo schema generale, la stimolazione è in un punto, a un livello del nervo, quindi in un nervo misto, come nel caso dello sciatico, una quota di fibre sarà stimolata in via **ortodromica** e un'altra quota in via **antidromica.** Il punto è che fibre diverse di un nervo misto (di solito quelli spinali sono misti, sia perché hanno fibre afferenti ed efferenti, sia perche' le fibre afferenti hanno diversa velocità di conduzione). Quindi quello che si registra, se si stimola con un elettrodo e si registra con uno, due, tre, quattro elettrodi a distanza diversa (parliamo di cm perche' è un nervo sciatico di ratto, negli umani possono esserci distanze maggiori),se osserviamo in prossimità del punto di stimolazione vediamo il potenziale d' azione che ha la forma che ci aspettiamo; ma se ci allontaniamo di 2,5 cm, poi di 5 cm, poi tra 7cm e 10cm e poi 15cm, in tempi successivi vediamo che il potenziale d' azione singolo si scompone. Via via che ci allontaniamo il potenziale d'azione da luogo ad onde in successive. Via via che ci allontaniamo le fibre che hanno una conduzione più rapida arrivano prima a "mostrare" il loro potenziale d' azione all'elettrodo, e quelle lente arrivano dopo: cioè **fibre diverse hanno velocità di conduzione diverse**. Rimane da vedere da cosa dipende la velocità di conduzione diversa e poi a quale distinzione da luogo (la velocità) nel considerare le diverse fibre nervose.

Ci sono due fattori che incidono sulla diversa velocità di conduzione: il primo è il **DIAMETRO (**o calibro o raggio), perché un diametro o raggio più grandi riducono la resistenza assiale, come in un condotto idraulico dove la resistenza del condotto è inversamente proporzionale al calibro, quindi un calibro maggiore fa scorrere meglio e il diminuire della resistenza aumenta di conseguenza la velocità; l' altro fattore è l'**ISOLAMENTO,** che è presente in molte, ma non in tutte le fibre sia del sistema nervoso centrale che del sistema nervoso periferico, e quindi ci sono fibre mieliniche e fibre amieliniche.

SLIDE n.12 "Proprietà passive della membrana"

La mielina è l'avvolgimento in spire di cellule gliali che si chiamano **cellule di Schwann,** nel sistema nervoso periferico, e **oligodendrociti**, o oligodendroglia, nel sistema nervoso centrale. Infatti, uno dei criteri per distinguere il passaggio tra SNC e SNP è proprio il passaggio da un rivestimento formato da oligodendrociti ad uno con cellule di Schwann. La membrana è costituita prevalentemente di lipidi e quindi impedisce che le cariche si disperdano, facendo si che la costante di spazio, quella che misura una data attenuazione di variazione di potenziale di un elemento eccitabile, sia più lunga, facendo si che ci sia un movimento di cariche positive, dovute al sodio entrato, di una certa lunghezza e una minore attenuazione. Le interruzioni della mielina sono periodiche e variabili, ma certo la distanza tra le interruzioni, denominata **NODI DI RANVIER** è ampiamente inferiore ai 2 l (la costante di spazio alla quale il potenziale andrebbe sotto soglia). Sono infatti nell''ordine di 150 micrometri, cioè almeno 10 volte in meno di 2 l. Si dice che la conduzione nelle fibre mieliniche, al contrario di quelle amieliniche, è **SALTATORIA,** il che vuol dire che essa compie un salto da un nodo di Ranvier ad un altro e il potenziale d'azione viene rigenerato in ogni nodo. Il rivestimento mielinico facilita la propagazione riducendo il numero di rigenerazioni del potenziale.

SLIDE n.13 "Proprietà passive della membrana"

Come si vede in questa figura con il tempo in ordinata in funzione della distanza; il tempo che trascorre tra lo stimolo e l'arrivo del potenziale d'azione a punti definiti lungo la fibra. Il potenziale d'azione percorre una distanza relativamente lunga in un tempo breve nella porzione ricoperta da mielina (pendenza piccola) e quando arriva ad un nodo c'è una pendenza maggiore, poi una pendenza piccola e cosi via. La ragione per cui non si rigenera il potenziale lungo il rivestimento è perche' la guaina funge da isolante. Il motivo è la presenza di una riduzione della capacità di membrana a causa di questa sovrapposizione delle spire delle cellule di Schwann o degli oligodendrociti poichè in questo modo le capacità dei condensatori si sommano in serie (per l'inverso), cioe si riduce la capacità totale. Le resistenze in serie si sommano, quindi la resistenza di membrana si somma. Quindi abbiamo minore capacità totale e maggiore resistenza per ciò l'isolamento riduce la perdita di cariche.

SLIDE n.14 "Proprietà passive della membrana"

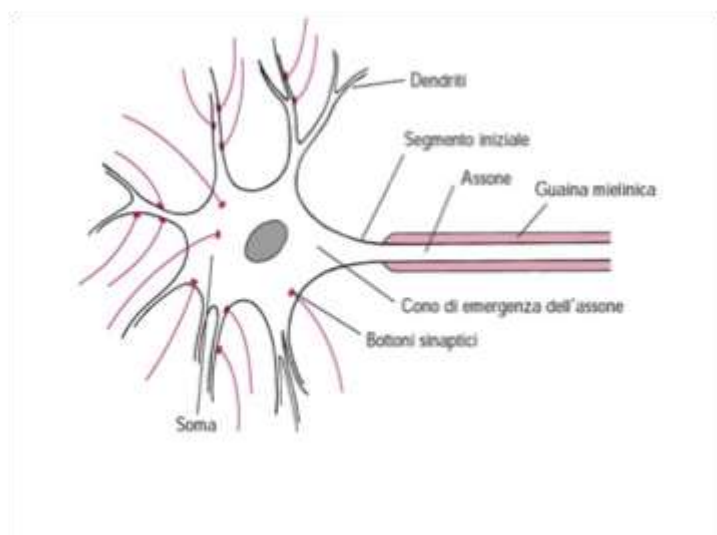
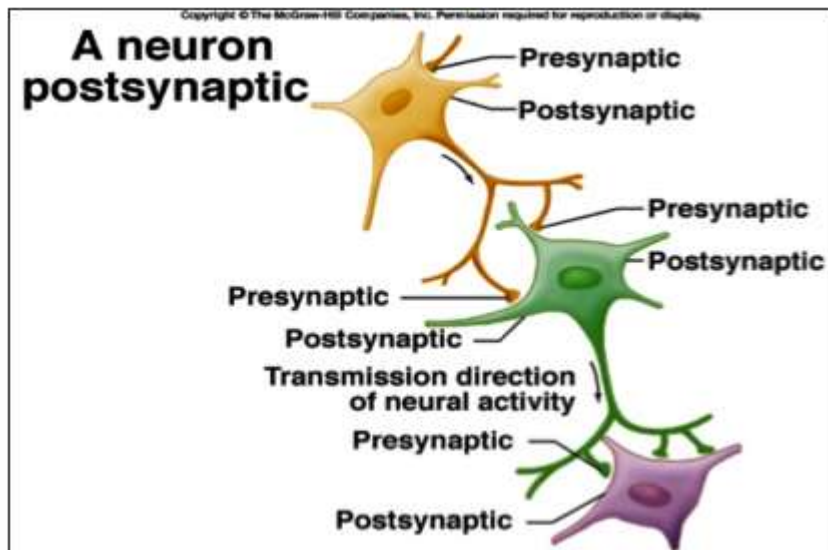
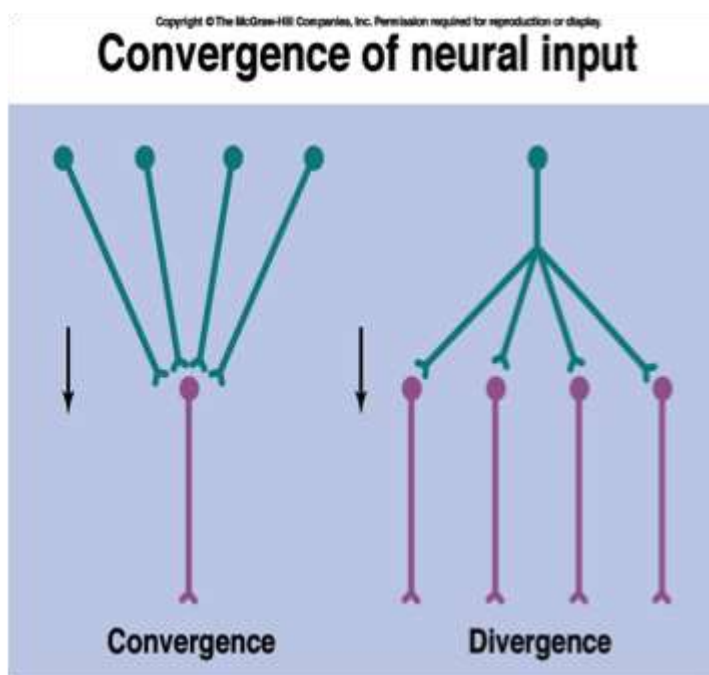
Qua vediamo la depolarizzazione in un dato punto, lo scorrimento fino ad un nodo e quando l'impulso arriva al secondo nodo, nel primo c' è stata una ripolarizzazione e cosi via. Questo ci dà l'idea di come una conduzione continua ci metta più tempo rispetto ad una conduzione saltatoria.

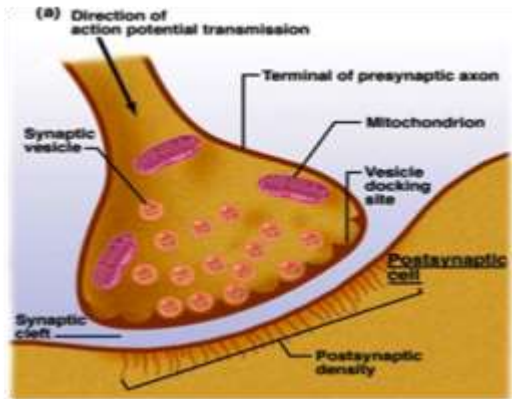
SLIDE n.16 "Proprietà passive della membrana"

Queste tabelle dividono tutte le fibre in categorie. Le classificazioni sono 2: quella in alto risale a Vander e Gasser (1937), la seconda a Lloyd e Hunt che hanno studiato le fibre dei muscoli. Sono quasi sovrapponibili, ma nella seconda restano fuori le afferenti e quelle del simpatico. Nella prima, A indica le fibre efferenti, B e C quelle afferenti. Il criterio guida è la **DIMENSIONE** con la quale va di pari passo la velocità di conduzione. La maggior parte dei gruppi comprendono fibre mieliniche, solo la C e la IV sono amieliniche. Le fibre più grandi sono mieliniche, le piccole sono amieliniche.

Inoltre la quantità di mielina è proporzionale al diametro. Anche la lunghezza del tratto internodale va di pari passo. Una fibra è veloce perché ha un grande diametro, poca resistenza e una lunghezza maggiore. La lunghezza di un nodo di Ranvier è molto piccola, massimo 1,5 mm. Le alfa hanno un diametro maggiore, arrivano a 20 micron di diametro, quello del calamaro arriva a 1000 micron. La velocità di conduzione va da 70 a 120 metri/secondo, ed è in rapporto abbastanza costante con il diametro delle fibre mieliniche, ovvero la velocità corrisponde a circa 6 volte il diametro (senza considerare le unità di misura) altrimenti è 6.000.000 di volte. Es. 70 con 12, 30 con 6... quindi sono circa 5-6 volte. La velocità di conduzione max è 120, ed è quella dei muscoli scheletrici (motoneuroni),e le fibre afferenti primaria dei corpi tendinei di Golgi dei fusi neuromuscolari. Nell'altra tabella le fibre corrispondenti ad alfa si chiamano Ia e Ib, stesso range di diametri e velocità, ma qui non ci sono i motoneuroni. Le beta sono quelle deputate a tatto e pressione, come nell'altra tabella. Le gamma non ci sono perche' sono le fibre che controllano i motoneuroni piccoli interni ai fusi neuromuscolari. Le delta hanno un corrispettivo, sono afferenti per temperatura e dolore corrispondono alle III. Le C hanno un rapporto di circa 1 (media di velocità di 1m/s e media di diametro 1micron) e questo ci fa tornare all'aumento di velocità dovuto alla mielina, e possiamo dire quanto essa renda più veloce la conduzione (circa 6 volte).

SINAPSI

Prendiamo in riferimento la struttura del neurone. Questo è uno schema estremamente semplificato:

Un neurone che si trova nel SNC o nei gangli dei nervi spinali è fatto da un corpo cellulare (**soma**) e da diversi prolungamenti brevi (**dendriti**) e lunghi (**assoni**) che possono essere ramificati e rivestiti di mielina dopo la loro emergenza dal corpo cellulare, che si effettua mediante il **cono di emergenza/cono d'origine**. Esso corrisponde ad un punto importante poiché in media è la zona di maggiore eccitabilità, dove nasce il potenziale d' azione di tutti i neuroni efferenti, ma non vale per gli afferenti nei quali il potenziale d' azione nasce in periferia. Si può dire che nasce qui perché questa è la zona d'integrazione, di trasformazione dei potenziali graduati, dove c'è la maggiore densità di canali voltaggio dipendenti. Iniziamo a focalizzarci sui contatti tra i neuroni, escludendo quelli con le cellule muscolari. Si chiamano **bottoni sinaptici**. Ce ne sono molti, anche in un solo corpo cellulare, sui dendriti e persino sull'assone. Chiariamo un aspetto terminologico: si dice che un neurone "fa sinapsi" con un altro; ciascuna di queste che vedete sono terminazioni di neuroni che finiscono in un altro. Il termine "fa sinapsi" dà l'idea che sia un evento che può avvenire o meno. In realtà **la sinapsi è una struttura**; **l'attivazione della sinapsi è un evento**. Esse possono aumentare o diminuire, ma alcune possono durare per tutta la vita. Spesso i neuroni sono in rete tra di loro. Esistono delle concatenazioni, per es. nella retina ci sono vari neuroni in rapporto tra loro che poi arrivano a dei gangli che a loro volta arrivano ai corpi genicolati, quindi formano una catena.

Il neurone in verde sarà presinaptico rispetto a quello in basso e postsinaptico rispetto a quello in alto, il che serve a puntualizzare che le sinapsi funzionano in modo unidirezionale, almeno la gran parte delle sinapsi, cioè in una serie di neuroni concatenati ogni neurone può essere pre- e postsinaptico. Questo non vuol dire che sempre in una catena di neuroni la trasmissione avvenga 1 a 1 e non sempre l' impulso arriva all'ultimo neurone, può anche fermarsi prima, vedremo più avanti il perché.

Un altro concetto generale è quello di **CONVERGENZA** e **DIVERGENZA**, il che vuol dire che ogni singolo elemento eccitabile di un neurone riceve sempre terminazioni da altri, su un neurone convergono più sinapsi; ma è vero anche il contrario: l'elemento eccitabile di un neurone si sfiocca facendo sinapsi con più elementi postsinaptici. Spesso un neurone è contemporaneamente sede di convergenza e divergenza. Ma c'è una situazione del nostro corpo dove è sempre vera una di queste

due cose ma non è mai vera l'altra: il rapporto tra un motoneurone e muscolo. Un neurone controlla sempre più fibre muscolari, quindi c'è un rapporto di divergenza tra motoneurone e muscolo, ma non è mai presente un rapporto di convergenza tra nervo e muscolo. Esiste una divergenza ma non una convergenza. Cioè 1 fibra muscolare obbedisce ad 1 solo nervo, 1 solo motoneurone.

La sinapsi è fatta da due elementi: una porzione pre- e una porzione postsinaptica. La porzione di membrana specializzata alla formazione di sinapsi è presente in gran numero su ogni neurone sia nel soma, sia nei dendriti o, in alcuni casi, nell'assone. Il terminale contiene delle vescicole, le quali contengono il **mediatore**, neuromediatore, neurotrasmettitore o trasmettitore (hanno lo stesso significato). Queste sostanze vengono prodotte a livello del terminale e immagazzinate nelle vescicole, pronte per essere rilasciate. Sono presenti mitocondri che forniscono energia per la sintesi dei mediatori. Sul versante pre sinaptico ci sono zone elettrondense che corrispondono a proteine specializzate che intervengono nel rilascio del mediatore mentre, sul versante post sinaptico ci sono zone elettrondense che corrispondono ai recettori molecolari (proteine) che legano il mediatore liberato nel vallo (o fessura) sinaptico. Lo **spazio** sinaptico corrisponde a 50 nm, il mediatore passa dall'elemento pre sinaptico al vallo per poi raggiungere e legare i recettori post sinaptici. Le proteine post sinaitiche possono essere contemporaneamente recettori e canali ionici.

SLIDE n.7 "Sinapsi e giunzioni neuromuscolari"

Da questo disegno possiamo osservare come i neuroni siano tutti rivestiti da terminazioni sinaptiche o da processi della glia, con funzioni strutturali e di nutrimento. Di solito i dendriti sono più piccoli e ramificati di quelli qui disegnati.

SLIDE n.8 "Sinapsi e giunzioni neuromuscolari"

Questa è una foto al microscopio di un corpo cellulare e dei dendriti che lo circondano, in cui i bottoni sinaptici sono stati messi in evidenza attraverso colorazione con una sostanza specifica che possiede la stessa affinità del mediatore che è attivo su queste sinapsi. Ci sono sinapsi che sono specifiche per mediatori diversi. L'immagine ci permette di renderci conto di quanto fitte sono le interazioni tra i neuroni.

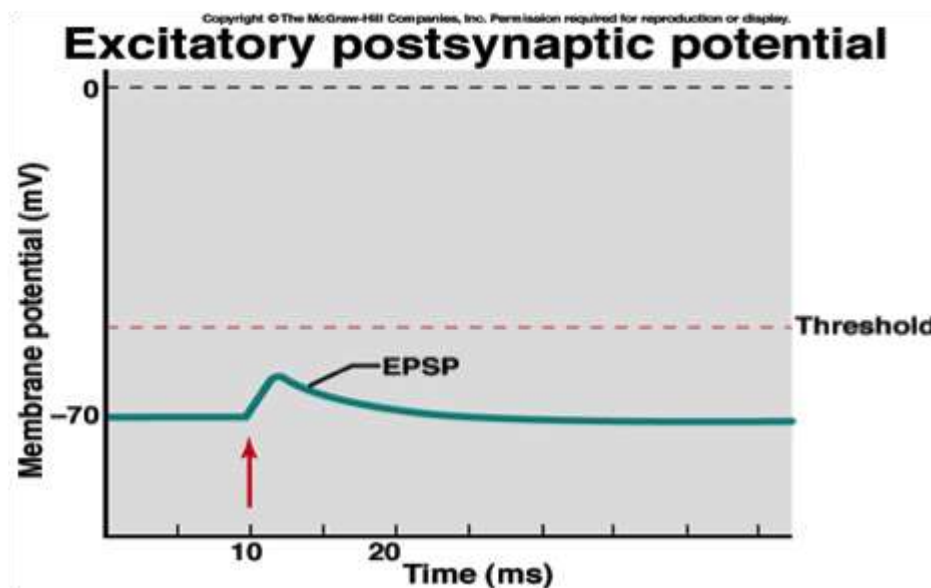
FIGURA 9-1
Le sinapsi elettriche differiscono da quelle chimiche per il cammino diverso che seguono le correnti iniettate nella cellula presinaptica.
A. Nelle sinapsi elettriche, una parte della corrente sfugge all'esterno passando attraverso i canali passivi della cellula presinaptica. Una parte della corrente, tuttavia, passa nella cellula postsinaptica, attraverso canali che mettono in comunicazione il citoplasma delle due cellule, e la depolarizza.
B. Nelle sinapsi chimiche, la corrente iniettata non può attraversare la membrana della cellula postsinaptica. La corrente invade invece la cellula presinaptica passando attraverso canali ionici, e la depolarizza; tale depolarizzazione determina la liberazione di vescicole (rappresentate come **cerchi**, in figura) che contengono neurotrasmettitori.

La sinapsi funziona quando arriva un potenziale d'azione, che parte dal corpo cellulare e arriva al bottone. Nel passaggio all'elemento post-sinaptico **il potenziale d'azione diventa graduato**. Questo è un punto fondamentale. Nella sinapsi normale, cioè **chimica** (quasi tutte le sinapsi sono chimiche), la sinapsi è sempre attivata da un potenziale d'azione, ma l'elemento post-sinaptico riceve un potenziale graduato, attraverso il gioco della liberazione del mediatore e l'attivazione dei canali ionici. *(vedi l'immagine qui sopra).*

L'ingresso di corrente corrisponde a 10^{-11}Ampère, quindi la differenza di potenziale rapportata alle resistenze è di 1 micronVolt. La soglia è circa 10-15 milliVolt, quindi dovremmo avere 15.000 sinapsi contemporaneamente attivate, che sono troppe. In realtà vedremo che le variazioni di potenziale sono nell'ordine dei milliVolt. Se la sinapsi funzionasse solo facendo passare corrente, la deltaV sarebbe circa 1000 volte più piccola. Siamo nel caso in cui una sostanza chimica determina una variazione di potenziale sull 'elemento post-sinaptico legandosi alle molecole dense. La variazione di voltaggio a livello della sinapsi è un potenziale graduato.

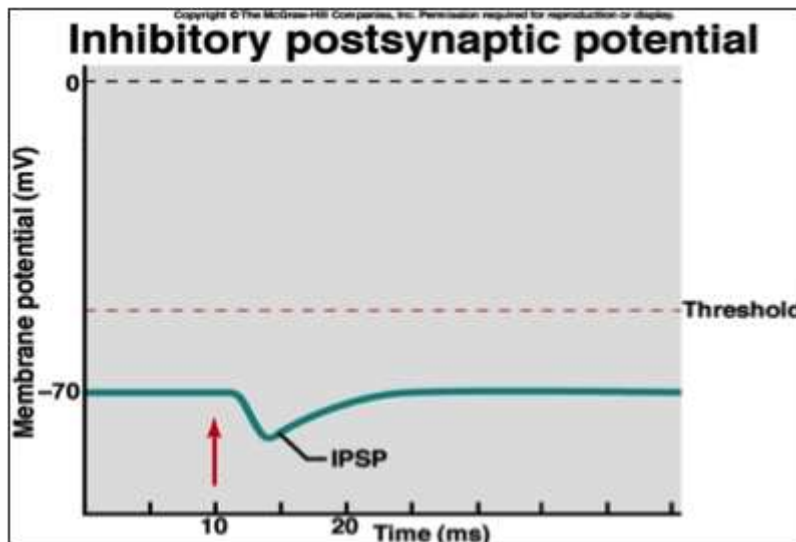
SLIDE n.11 "Sinapsi e giunzioni neuromuscolari"

Le vescicole si saldano alla membrana e si aprono nel vallo, versano grandi quantità di mediatore che va a legarsi ai recettori della membrana post-sinaptica. Questi sono accoppiati a canali, ovvero i recettori sono anche canali: hanno un sito che lega il mediatore e questo legame fa sì che il canale si apra.

Il fenomeno elettrico che si realizza si chiama **potenziale post-sinaptico**, che può essere **eccitatorio** o **inibitorio**. Eccitatorio vuol dire che determina una separazione di cariche, una deflessione verso l'alto rispetto al potenziale di riposo. Viene abbreviato in EPSP. Avvicina la soglia, ha una lunghezza variabile, ha un'ampiezza nell' ordine di 1 millesimo di Volt.

La figura non è in scala poiché l'ampiezza è molto più piccola. La sinapsi eccitatoria dipende in generale da variazioni della permeabilità al sodio. Il potenziale d'azione determina un'apertura dei canali del sodio, che entra facilmente determinando un potenziale post- sinaptico eccitatorio (curva verso l'alto). -70 è il potenziale di riposo e +60 il potenziale elettrochimico del sodio, entrambe le forze spingono il Na^{2+} all'interno della cellula.

SLIDE n.14 "Sinapsi e giunzioni neuromuscolari"

Il potenziale post-sinaptico inibitorio (IPSP).

La prima situazione, la più frequente, è la permeabilità al K^+. L' apertura dei canali fa uscire il potassio, molto meno del sodio che esce. Di solito i canali sono specifici. Se abbiamo canali specifici il potassio esce e iperpolarizza, se abbiamo canali in comune entra molto più sodio rispetto al potassio che esce.

Le sinapsi sono dotate di questi canali specifici. La sinapsi eccitatoria dipende dal sodio che entra, l'inibitoria dipende dal sodio che esce. L'aggiunta riguarda il cloro con una carica negativa, che normalmente è 11 volte più concentrato fuori, ma non entra perché ha un potenziale di equilibrio che è molto vicino al potenziale di riposo. (vedi slide)

$$E_{Cl} = 2,3 \times \frac{RT}{zF} \log \frac{Cl_e}{Cl_i} \approx -78mV$$

Ci sono delle cellule che sono quelle del SNC su cui terminano fibre che liberano il mediatore GABA (Acido Gamma Amino Butirrico). Queste hanno un meccanismo particolare, detto **pompa del cloro**, che espelle cloro, quindi altera il rapporto di concentrazione, cioè fa si che nell'equazione se diminuisce il numeratore l'equilibrio è più negativo (-78 riferito a -70). Vuol dire che una data cellula espellendo cloro fa sì che il suo equilibrio sia più negativo di quello di riposo. Se poi apriamo i canali il potenziale tenderà al'equilibrio del cloro e quindi si avrà una diminuzione rispetto al potenziale di riposo. Sono presenti due tappe: la pompa espellendo Cl^- determina il suo potenziale d'equilibrio ma poi serve un meccanismo che faccia aumentare la permeabilità allo ione. Anche nelle cellule che non hanno una pompa per il cloro, l'aumento di permeabilità stabilizza il potenziale, perché riduce la resistenza, e per la legge di Ohm, minore resistenza vuol dire minor voltaggio a una data corrente.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 16/10/2012

De Cao Giulia

Prof. Tassinari Giancarlo

16/10/2012

ANATOMIA FUNZIONALE DEL NEURONE – SINAPSI

SINAPSI CHIMICHE

Il mediatore si libera dall'elemento pre-sinaptico nel vallo sinaptico e si lega ai recettori (questo è il caso più semplice) che sono anche canali che si aprono e fanno entrare o uscire ioni.

La variazione post-sinaptica è un potenziale graduato, quella pre-sinaptica è sempre un potenziale d'azione; tuttavia è anche possibile che il mediatore in casi molto particolari, venga liberato senza potenziale d'azione (sono eccezioni che riguardano solo i recettori visivi). Nella regola generale è necessario un potenziale d'azione perché si liberi il mediatore.

Quello che si trasmette attraverso rilascio di mediatore, apertura dei canali e transito di ioni, è un potenziale graduato. Il potenziale dal lato presinaptico della sinapsi è un potenziale d'azione (salvo eccezioni) e dal lato postsinaptico è un potenziale graduato chiamato potenziale post-sinaptico (eccitatorio o inibitorio).

NB: <u>Eccitatorio</u> è sinonimo di depolarizzante (nel grafico la curva, per convenzione, va verso l'alto, verso lo zero e quindi al valore soglia, con quindi minor negatività).

<u>Inibitorio</u> invece vuol dire iperpolarizzante.

Nella situazione più frequente, ossia un'**eccitazione o depolarizzazione post-sinaptica** dal lato in cui il mediatore va ad attaccarsi ai recettori, è dovuta a una **variazione di permeabilità al Na^+** (**Na^+ entra**) e in qualche più raro caso anche al Ca^{2+}. (Nel muscolo è il Na^+ che entra nella membrana post-sinaptica). Il Na^+ ha una grossa spinta perché ha concordi il gradiente di concentrazione e il gradiente elettrico.

Il caso inverso è invece l'inibizione o **iper-polarizzazione post-sinaptica**. Nella situazione più frequente il potenziale post-sinaptico **inibitorio** è dovuto al fatto che il K^+ si avvicina al suo equilibrio, cioè **si aprono ulteriori canali al K^+** rispetto a quelli passivi aperti a riposo, che fanno si che il potenziale di riposo sia tanto vicino all' equilibrio del K^+. Però se se ne aprono ancora altri, il **K^+** naturalmente **esce**. (apertura dei canali non vuol dire che gli ioni entrano; se entrano andranno secondo della distanza tra il proprio equilibrio e la situazione attuale). Gli ioni si muovono secondo la differenza tra la situazione attuale, che è il potenziale di riposo all'inizio, e il loro equilibrio; il K+ ha un equilibrio più negativo, quindi aprendo altri canali si va più verso l' equilibrio, e quindi il K+ tende a uscire e a rendere più negativo l'interno, grazie all' abbandono di cariche positive dall' interno della cellula eccitabile. La distanza è piccola rispetto all'equilibrio quindi la spinta che butta fuori il K+ è piccola.

La spinta per far entrare il Na^+ prevale su quello per far uscire il K^+ quando apriamo dei canali indifferenziati (come quelli del muscolo).

Inibizione basata su canali del Cl^-:

Cl^- non influisce sul potenziale di riposo in generale, perché il potenziale di equilibrio elettrochimico del Cl^- equivale in genere al potenziale di riposo delle cellule eccitabili; quindi anche se è 11 volte più concentrato fuori che dentro, questo eccesso di cariche negative fuori dalla cellula non esercita una reale 'pressione', cioè una reale forza per entrare.

Cl è più concentrato fuori (11 volte), ma il potenziale è molto vicino al potenziale medio di riposo:

EQUAZIONE DI NERNST:

(VEDI ALLEGATO: 1.1)

Dove z rappresenta la Valenza dell'elemento che prendiamo in esame (Na^+ e K^+ avranno valenza +1 e Cl^- invece -1).

Certe cellule possiedono una **"pompa" per il Cl^-** (= meccanismo di **trasporto attivo secondario**): che espellendo Cl, essa cambia la concentrazione interna, ma non quella esterna, e di conseguenza si riduce il denominatore e aumenta valore del logaritmo e il risultato è un po' più alto:

(VEDI ALLEGATO: 1.2)

Le cellule che hanno una "pompa" per il Cl sono le cellule del SNC che ricevono terminazioni da altri neuroni che liberano acido gamma-amino-butirrico (GABA).

Questa "pompa" in realtà non è proprio una pompa perché si tratta di un trasporto attivo secondario. Il **trasporto attivo secondario,** attivo in queste cellule che ricevono terminazioni da altri neuroni che liberano GABA, può essere di 2 tipi:

- **KCC** (K, Cl, Co-trasporto)
- **NKCC** (Na, K, Cl, Co-trasoprto)

Il primo trasporta Cl^- fuori e il secondo trasporta Na^+ dentro.

Nel caso in cui la "pompa", usando uno dei 2 trasportatori, diminuisca Cl^- intracellulare, siccome il potenziale di equilibrio del Cl^- è circa -70, aprire canali del Na^+ significa portare la membrana a valori più negativi, cioè iper-polarizzare. Questo succede nei **neuroni adulti** in cui prevale l'espressione del trasportatore KCC, che tira fuori Cl^- e ne diminuisce la concentrazione intracellulare, quindi aumenta il rapporto e il logaritmo stesso del rapporto.

Invece, **durante lo sviluppo neuronale** GABA (che di solito è conosciuto come un mediatore inibitorio) ha effetto eccitatorio, questo perchè in questa fase nei neuroni prevale il trasporto NKCC che va nel senso opposto: fa entrare Cl^-, e quindi sposta il rapporto, cioè il logaritmo del rapporto, per cui il potenziale diventa meno negativo di quello di riposo (cioè se nell'adulto l'attivazione dei canali del Cl^- da -70 porta a -78, durante lo sviluppo da -70 porta a -62, che è molto vicino alla soglia).

Questo è uno dei casi in cui è più chiara la dipendenza da meccanismi intracellulari piuttosto che l'effetto di un mediatore.

Uno stesso mediatore può avere effetti opposti (es- acetilcolina in diverse fasi della vita).

Ci sono anche **cellule che non hanno** (nemmeno in fase di sviluppo) **la "pompa"** nelle quali tuttavia l'apertura di canali del Cl^- ha un effetto inibitorio. In questo caso aprire canali del Cl^-, anche se Cl^- non passa attraverso questi canali all'equilibrio, significa ridurre la resistenza della membrana, cioè la resistenza di tutti gli altri canali che sono in parallelo tra loro; se la resistenza si abbassa per l'apertura dei canali (indipendentemente dal fatto che lo ione transiti o meno da quei canali), ciò fa si che a parità di corrente il delta V (= variazione di voltaggio) per eccitare sia maggiore, il che vuol dire che sono meno eccitabili.

In conseguenza a tutto ciò anche una sinapsi che agisce sui canali del Cl^-, compresi i casi in cui la pompa di membrana (ovvero trasporto secondario) non funzioni, ha ugualmente un effetto inibitorio, senza che ci sia iper-polarizzazione; in questo caso iper-polarizzazione vuol dire diminuzione di resistenza di membrana a parità di delta V e quindi necessità di delta V più grande a parità di corrente.

Ogni cellula nervosa riceve fino a decine di migliaia di sinapsi e qui si realizzano fenomeni di **sommazione** tra potenziali graduati:

- **temporale**, se la stessa sinapsi è attivata consecutivamente a breve distanza di tempo (quando è in istanti diversi a carico di 2 sinapsi)
- **spaziale**, se 2 sinapsi vicine sono attivate contemporaneamente o a brevi intervalli (quando è nello stesso istante)

La **sommazione** è quell'evento in cui lo stimolo risultante per somma di impulsi pre-sinaptici, nel tempo e nello spazio, ha successo nel superare il valore soglia che attivano quindi altre sinapsi.

Sommazione algebrica: se subito prima di una sinapsi eccitatoria (A) che depolarizza o contemporaneamente ad essa si attiva una sinapsi (C) inibitoria, che fa uscire K^+ ed entrare Cl^-, alla fine A+C si annullano reciprocamente (se sono uguali).

In una cellula bisogna tener conto che il potenziale graduato può essere diverso in origine (varia a seconda di intensità dello stimolo, che corrisponde alla quantità di mediatore (sinapsi diverse possono ricevere quantità di mediatore diverse). Poi il potenziale graduato si attenua anche spostandosi all'interno della membrana dello stesso neurone, e prima di incontrarne un altro può andare incontro ad attenuazione.

Es.- l' intensità diminuisce fino ad arrivare al cono d'origine, dove c'è lo scoppio del potenziale d'azione. Se, nel frattempo, lì vicina un'altra sinapsi è attiva, quindi con poca attenuazione, arriva al punto in cui ci sono tanti canali voltaggio dipendenti, in cui

si può cioè far nascere potenziale d'azione; e se una sinapsi fa arrivare un certo potenziale e un'altra ne fa arrivare uno più grande c'è una sommazione che può anche far superare la soglia. Invece se dallo stesso punto ne parte uno che ha stessa grandezza ma con effetto inibitorio, la sommazione risulta pari a 0.

NB-attenuazione è anche interna al corpo cellulare, non solo lungo la fibra.

SINAPSI CHIMICHE (più diffuse):

ha un bottone pre-sinaptico dove ci sono vescicole che contengono il mediatore e quando arriva potenziale d'azione si fondono con la membrana pre-sinaptica liberando il mediatore nel vallo sinaptico. Sull'elemento post-sinaptico invece c è una struttura che riceve mediatore, fatta di recettori, che possono essere canali o no.

NB-Nel linguaggio comune quando si parla di sinapsi in generale si intende automaticamente quella chimica.

CENNI SULLE SINAPSI ELETTRICHE E CONFRONTO CON LE CHIMICHE:

Strutture (strutture ben più complesse di quelle chimiche) in cui la terminazione pre-sinaptica è in contatto con l'elemento post-sinaptico attraverso dei ponti proteici, che fanno da canale tra una cellula e l'altra (e che corrispondono funzionalmente a canali di membrana) che fanno passare ioni. C'è transito diretto di cariche. Sono strutture filogenicamente più antiche delle chimiche) rimaste in tessuti e organi in cui la funzione eccitatoria è molto semplice e si giova del fatto che la trasmissione sia molto rapida.

Es.- **cuore**: esigenza funzionale di sincronizzare al massimo l'eccitazione di cellule contrattili, e ciò si ottiene mediante presenza di sinapsi elettriche.

Una situazione simile si trova anche in altri muscoli involontari: **intestino, utero, vasi**. Queste strutture oltre ad essere unite da sinapsi elettriche hanno anche la caratteristica dell'**autoritmicità**.

Altre strutture in cui sono presenti sinapsi elettriche invece **non hanno autoritmicità**: **retina**, strutture di SNC come **interneuroni che liberano GABA** (= GABAercici= che liberano GABA) di corteccia, ippocampo e talamo.

Sinapsi elettrica si è evoluta, ed è rimasta, in strutture che hanno vantaggio a essere eccitate tutte assieme e in certi casi in strutture che hanno anche la caratteristica della autoeccitazione-autoritmicità, anche se non è detto che le 2 cose vadano insieme.

TRASMISSIONE ELETTRICA (es. torpedine>modello):

La componente comune della **sinapsi elettrica** è il **connessone,** che è la coppia di mezzi canali (emicanali) che uniscono l' elemento pre- e post-sinaptico, ognuno dei quali è formato da **6 connessine**, che possono essere aperte o chiuse. Molti connessoni (= gap junction = sinapsi elettrica) in certi casi possono variare configurazione da aperta a chiusa, in altri casi sono sempre aperti.

In quelli che sono sempre aperti per loro natura, molto spesso non c'è controllo nella direzione o nel verso di trasmissione dell'attività: per questo non si può parlare di pre- e post-sinaptico, almeno in termini strutturali. Poi di fatto il potenziale d' azione cardiaco si trasmette in una certa sequenza, ma il fatto che spesso queste sinapsi al contrario di quelle chimiche sono bidirezionali, crea dei problemi in situazioni di anormale generazione dell' attività cardiaca; cioè l' eccitazione che normalmente si trasmette in una certa direzione, da arti a ventricoli, invece per il fatto che le giunzioni tra cellule miocardiche possono essere percorse nei 2 versi, ciò comporta che in situazioni anormali la normale sequenza di eccitazione viene sconvolta più o meno gravemente con conseguenti aritmie.

Le **sinapsi elettriche** sono utili perchè sono **veloci**, sono **semplici** perchè sono solo luogo di transito di ioni, ma sono **poco controllate** e quindi spesso possono esserci guai.

(VEDI ALLEGATO 1.3)

(VEDI ALLEGATO 1.4)

Sinapsi elettriche:

- distanza è molto piccola (nm), ma non importa perchè viene riempita dai canali

- c'è continuità citoplasmatica.

- componenti sono canali come le giunzioni comunicanti

- agenti della trasmissione sono correnti ioniche

- sistema rapido: ritardo sinaptico (= intervallo tra potenziale pre- e post-sinaptico, uno d'azione e l'altro graduato, è virtualmente assente, cioè è tanto quanto la produzione interna all'elemento)

- bidirezionale

La sinapsi elettrica è più vantaggiosa in organi molto semplici dal punto di vista dell'attività elettrica a livello di singole cellule, però ha lo svantaggio della possibile bidirezionalità. Nelle sinapsi elettriche inoltre possono esserci regolazioni di chiusura e apertura in dipendenza del pH intracellulare, della quantità di ioni Ca^{2+}, della presenza di nucleotidi ciclici (cAMP,cGMP..). Ci sono addirittura sinapsi elettriche che risentono dell'attività dei trasmettitori.

- **Sinapsi chimiche**:

- distanza è elevata, 10 volte di più (40nm).

- c'è contiguità citoplasmatica

- componenti sono zone attive, vescicole presinaptiche, recettori postsinaptici.

- agenti della trasmissione sono neurotrasmettitori

- ritardo qui è apprezzabile: all'arrivo del potenziale ci sono dei meccanismi che portano alla fusione delle vescicole, all'uscita del mediatore, all' apertura dei canali e quindi c'è un tempo variabile (mediamente 1-5 ms, minimo assoluto 0,3ms)

- unidirezionale

Nella sinapsi chimica una variazione di corrente porterebbe a una variazione irrisoria, nella sinapsi elettrica invece c'è un passaggio diretto di ioni, come il Na^{+}, che arrivano fino in fondo alla fibra e passano dall'altro lato.

Es. sinapsi chimica: **GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE** (anche se non è propriamente una sinapsi, perché è tra cellule nervose e muscolo).

Questa è l'unica sinapsi che è in periferia, fuori dal SNC, è molto grande ed è unica per ogni cellula muscolare: nel muscolo non c'è sommazione spaziale in quanto c'è un'unica sinapsi che contribuisce piuttosto con una sommazione temporale.

L'elemento nervoso è il **motoneurone** contenuto in corna ventrali del midollo spinale o nei nuclei dei nervi cranici motori: ogni cellula muscolare riceve la terminazione di un motoneurone, che è sempre mielinico.

Motoneuroni (sempre mielinico):

- a-alfa (normali)

- a-gamma (più piccoli, che vanno a fibre muscolari del fuso neuromuscolare)

(Gli a-gamma sono di pertinenza del corso di Fisiologia II)

Vicino al muscolo l'assone perde la guaina mielinica e a valle si sfiocca in numerose terminazioni, ognuna delle quali forma un ramo e un bottone sinaptico. La sinapsi è unica ma è molto ramificata e quindi molto efficace. Ogni cellula muscolare riceve una sola fibra e quella da una terminazione molto grande che quindi libera molti mediatori ed è molto efficace.

I bottoni sono a contatto con la superficie post-sinaptica (chiamata anche placca muscolare o neuromuscolare **placca motrice**) della fibra muscolare, ricca di recettori.

L'insieme degli elementi che definiscono la sinapsi tra neurone e fibra muscolare è detta **giunzione neuromuscolare.**

Dentro ogni bottone ci sono le vescicole e i mitocondri e anche delle proteine di attacco delle vescicole, mentre dall'altro lato (cioè sulla placca motrice) ci sono delle pieghettature che scendono in profondità, aumentando la superficie di contatto, e che presentano i recettori dell'acetilcolina.

Ogni motoneurone controlla diverse fibre; ogni fibra ha una sola terminazione, ma ogni motoneurone si sfiocca andando a diverse fibre (minimo 4-5, massimo qualche centinaio).

TAPPE DELLA TRASMISSIONE SINAPTICA NELLE SINAPSI CHIMICHE

Tappe della trasmissione sinaptica (in sinapsi chimica):

(vale sia per rapporti tra cellule nervose che tra le stesse ed una fibra muscolare)

1) Il punto di partenza (eccetto che per coni e bastoncelli della retina) è che arriva un potenziale d'azione.

2) Nel terminale pre-sinaptico del motoneurone (o cellula nervosa) ci sono canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+}, che fanno entrare Ca^{2+} (che è 10.000 volte più concentrato fuori che dentro, quindi basta variare di poco la permeabilità, farne entrare poco, per variare di parecchio la concentrazione interna e quindi usarlo come segnale).

3) Il Ca^{2+} che entra media la liberazione del mediatore, cioè l'attacco delle vescicole in cui è impacchettato il mediatore (es. acetilcolina) che si fondono con la membrana pre-sinaptica grazie a varie proteine.

4) Mediatore che si è versato nel vallo sinaptico si unisce ai recettori che attivano i canali corrispondenti. Nel caso del muscolo il recettore è anche canale: l'acetilcolina, specifico mediatore della trasmissione neuromuscolare, si unisce a un recettore che è anche un canale il quale quindi si apre. Il canale nello specifico che si apre è un canale Na^+/K^+ che fa entrare molto più Na^+ di quanto K^+ faccia uscire (a cause della distanza dell'attuale potenziale di membrana dai rispettivi potenziali di equilibrio: vicino al K^+ e lontano dal Na^+).

5) Ultima tappa sfocia nella generazione di un potenziale d'azione, ma è quello che dal punto di vista della trasmissione sinaptica fa la differenza tra la cellula muscolare e quella nervosa. Quello che succede sempre nella cellula muscolare, non succede mai in quella nervosa:

- nella cellula nervosa tutti i potenziali d'azione nascono a seguito di potenziali graduati, ma sempre a seguito di meccanismi di sommazione spaziale e/o temporale.

- nel muscolo invece il potenziale graduato è così grande che supera la soglia e diventa potenziale d'azione, solitamente a seguito di un unico evento sinaptico. Di fatto nel muscolo il potenziale d'azione pre-sinaptico diventa potenziale d'azione post-sinaptico.

Questa però è l'eccezione: non vale per i neuroni tra di loro, ma tra neuroni e muscolo.

Sintesi:

C'è sempre un potenziale d'azione pre-sinaptico che causa la liberazione di un mediatore (eccetto coni e bastoncelli). Il mediatore provoca nell'elemento post-sinaptico un potenziale graduato che sommatosi con altri può dar luogo a un nuovo potenziale d'azione, oppure no.

Nel muscolo striato scheletrico, il potenziale graduato (= potenziale di placca, della placca motrice quindi) supera sempre la soglia e diventa direttamente, cioè senza sommazioni, potenziale d'azione. Questo è **sempre** vero per le **cellule del muscolo striato** scheletrico ma non è **mai** vero **per le altre**.

- Sul fondo delle pieghe, in alto, più vicino a elemento pre-sinaptico ci sono i recettori canali, e più in basso ci sono invece i canali del Na^+ voltaggio dipendenti. Il punto di svolta tra potenziali graduati e d'azione, che corrisponde al livello di potenziale alla soglia, corrisponde anche a passaggio tra canali stimolo dipendenti (= recettori per acetilcolina) a canali voltaggio dipendenti (= canali del Na^+).
- Nella fessura sinaptica c'è anche notevole quantità di acetilcolinesterasi (AChEsterasi), che scinde legame estereo tra acetile e colina e quindi smonta e disattiva Ach.

Caratteristica generale di sinapsi chimica: ogni mediatore ha un meccanismo enzimatico di disattivazione e uno di recupero.

Prove che l'ingresso di Ca^{2+} è indispensabile per la liberazione (esocitosi) del mediatore (Ach):

- se si riduce l'ampiezza del potenziale d'azione non si libera Ach, perchè il Ca^{2+} è voltaggio dipendente; normalmente il potenziale d'azione ha sempre la stessa ampiezza, però noi possiamo manipolarla e fare si che entri meno Ca^{2+}. Il Ca^{2+} di cui si parla è quello extracellulare, quindi se lo togliamo impediamo la liberazione di Ach e quindi la contrazione del muscolo.

- Stessa cosa se noi blocchiamo il potenziale della terminazione del motoneurone, il potenziale di equilibrio che corrisponde all'equilibrio elettrochimico per il Ca, non si libera mediatore.

L'ingresso del Ca^{2+} è indispensabile per la liberazione del mediatore.

Queste scoperte hanno diverse applicazioni in patologia (per malattie nel sistema nervoso) quindi la cosa è diventata molto più complessa. Ci sono decine di **proteine** che stanno nel terminale e sono implicate nell'esocitosi del mediatore:

- **Sinapsine** sono responsabili della ripartizione delle vescicole in diversi contingenti, che sono pronti per la liberazione di riserva o di riposo (li parcheggiano in zone diverse del terminale).

- **Trasportatori vescicolari** che accumulano mediatore in vescicole, mediante antiporto o cotrasporto.

- **Proteine di fusione** (gruppo più cospiquo) che mediano la fusione tra la vescicola, il mediatore e la membrana pre-sinaptica, che sono proteine associate a canali del Ca^{2+} e nel loro insieme si chiamano **SNARE** (dall'inglese 'trappola').

Le SNARE sono quelle su cui agiscono certe tossine: i clostridi (tetano e botulino per esempio).

Le SNARE (sintaxina, sinaprobrevina, sinaptotagmina e SNAP-25) portano le vescicole contenenti il mediatore in uno stato di mezza fusione (emifusione), e quindi quando entra Ca^{2+} dai canali voltaggio dipendenti, il Ca^{2+} si lega alla sinaptotagmina, e in meno di 1ms fa svuotare la vescicola. Una parte di vescicole è già in stato di emifusione, il Ca^{2+} si lega a sinaptotagmina e fa finire di svuotare la vescicola.

- meccanismo diretto che comprende **sinaptofisina**: una volta che è entrato il Ca^{2+}, essa forma un canale e fa svuotare direttamente la vescicola contenente il mediatore nell'intervallo sinaptico.

Disfunzione di alcune di queste componenti comporta malattie note, tra cui: Alzheimer, autismo, malattia di Charcot-Marie-Tooth, sindrome di Down, epilessia, Corea di Huntington, Parkinson, schizofrenia, sindrome dell'uomo rigido.

Inoltre ci sono anche proteine che uniscono l'elemento pre- e post-sinaptico (caderina,… molecole di adesione), che possono variare i rapporti (ad es. avvicinano e quindi mediatore arriva più diretto).

Altre proteine riciclano vescicole (clatrina,…) facendo endocitosi di componenti della vescicolari come la membrana, ma non il mediatore che procede per un'altra via di riutilizzo.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 18/10/2012

Sbobinatore: Alessandro Depaoli

Revisore: Alessia Pretto

Prof. Giancarlo Tassinari

18/10/12

N.B.: il numero della diapositiva tra parentesi si riferisce alla posizione della stessa nella lezione "Sinapsi_e_giunzione_neuromuscolare.ppt" scaricabile da e-learning.

Giunzione Neuromuscolare

Conclusioni

La **giunzione neuromuscolare** è un esempio emblematico di **sinapsi chimica**.

La zona attiva della sinapsi, che fino a 20-30 anni fa era semplicemente descritta come una zona elettrondensa, in realtà possiede una complessa architettura di strutture cellulari (vescicole, proteine e recettori) in gran parte già esposti nella *Lezione del 16/10*.

Il **potenziale d'azione presinaptico** è quasi sempre indispensabile per la liberazione del mediatore; affinché si abbia questa liberazione ci deve essere l'intermediazione del Ca^{2+} extracellulare che, quando arriva il potenziale d'azione, entra attraverso canali voltaggio-dipendenti regolati da varie proteine *(cfr Lezione 16/10)*.

(Diapositiva 41: ingrandimento di due canali ACh-dipendenti CHIUSO e APERTO)

A questo punto dunque le vescicole liberano il mediatore (l'acetilcolina) che si lega ai recettori-canale della membrana post-sinaptica; ciascuno di questi canali richiede il legame di due molecole di acetilcolina per aprirsi.

Nella figura vediamo rappresentata due volte la membrana postsinaptica che in tale zona si chiama placca motrice. Questi recettori canali, come evidenziato in figura, sono qualitativamente indifferenziati, ossia sono canali attraverso i quali transitano ioni sia Na^+ che K^+ (come già più volte affermato nelle lezioni sull'equilibrio elettrochimico, sull'equazione di Nernst e sulle sinapsi eccitatorie); tuttavia l'ingresso di Na^+ è sempre quantitativamente **molto superiore** all'uscita di K^+. Nel canale, infatti, sebbene esso non sia specifico per nessuno ione in particolare, la spinta, o forza traente, che attira il Na^+ all'interno della cellula supera di molto quella che fa uscire il K^+ (quanto 130:20, corrispondente al rapporto âˆ†mV, cioè tra potenziale attuale e potenziale di equilibrio nei due casi).

(Breve animazione che mostra l'azione dell'acetilcolina; viene ben rappresentato, e sottolineato dal professore, che se nessuna o solamente una molecola di acetilcolina si lega a un recettore questo rimane chiuso, se invece se ne legano due si apre.)

(Diapositiva 36: disegno della zona attiva e della piega di una placca motrice)

In figura sono presenti tutte le strutture della placca motrice schematizzate e riassunte. Si apprezzano molto bene le strutture della superficie di ciascuna piega: all'imboccatura di tali pieghe troviamo i recettori-canali dell'acetilcolina, più in profondità troviamo i canali voltaggio-dipendenti del Na^+ che sono quelli che determinano il passaggio da potenziale graduato a potenziale d'azione.

Infatti nella placca motrice (ma anche nelle altre cellule eccitabili), si ha il passaggio da un potenziale graduato dipendente dal legame di un ligando (l'acetilcolina in questo caso) al proprio recettore con conseguente apertura di canali, a un potenziale d'azione dovuto al conseguente ingresso di ioni Na^+ che provoca una variazione di voltaggio tale da far aprire i vicini canali volataggio-dipendenti. Nasce così il potenziale d'azione, il quale si propaga nei due versi sulla superficie della cellula muscolare.

La peculiarità della fibra muscolare è che ha una sinapsi sola, solamente eccitatoria e dà un unico tipo di risposta, ossia la contrazione in seguito all'eccitazione. La risposta è tale che si attiva sempre all'arrivo del potenziale d'azione in sede presinaptica; nessun'altra sinapsi è così efficiente da dare sempre, con un rapporto 1:1, un potenziale d'azione postsinaptico in risposta a un potenziale d'azione presinaptico.

(Diapositiva 43:"Potenziali di placca in miniatura")

Esistono vari modi per dimostrare che la cellula muscolare non è diversa dalle altre cellule eccitabili in merito al rapporto tra innesco di un potenziale graduato e risultato di un potenziale d'azione.

Studi di elettrofisiologia su questa struttura hanno evidenziato che, quando il muscolo è a riposo e non c'è potenziale d'azione nei motoneuroni, ci sono ugualmente delle oscillazioni di potenziale molto piccole (dell'ordine dei 2 mV) che si chiamano **potenziali di placca in miniatura**. Questi potenziali sono dovuti al fatto che c'è uno "sgocciolamento" di acetilcolina che avviene a pacchetti, cioè non sono singole molecole, ma intere vescicole che si aprono casualmente (per variazioni di moti browniani o variazioni di temperatura).

Studiando quest'attività spontanea, pertanto, è emerso un dettaglio importante, ossia che la liberazione del mediatore avviene a singoli pacchetti (o a quanti). In tal modo si può anche stimare il numero di molecole presenti in ogni singola vescicola che tende ad essere abbastanza costante.

Questo concetto non è in contraddizione con quanto finora esposto, cioè che il mediatore viene liberato solamente quando arriva il potenziale d'azione, infatti questa è una liberazione sottosoglia che è spontanea e **non ha mai** come risultato il raggiungimento del potenziale d'azione in sede postsinaptica. Con questo approccio si dimostra che anche il potenziale d'azione del muscolo dipende da un potenziale graduato che supera la soglia; nel muscolo non eccitato, alla soglia non si arriva mai con la liberazione casuale di acetilcolina a pacchetti.

(Diapositiva 44: due grafici – A Normale B In presenza di curaro)

La fibra muscolare ha un potenziale di riposo un po' più negativo rispetto al nervo (il potenziale di riposo può variare da -90 mV a -40 mV in cellule diverse; è tipicamente -70 mV nelle cellule nervose; è più negativo nelle cellule muscolari) di conseguenza la differenza tra **potenziale di riposo** e **soglia** è maggiore.

Nel primo grafico si può vedere che, in presenza di un potenziale d'azione presinaptico, il potenziale di placca supera la soglia, anche se questa soglia è parecchio più alta di quella media di 10-15 mV (in questo caso 35 mV) e si ha un potenziale d'azione. Si ha dunque l'attivazione dei canali voltaggio-dipendenti del Na^+ della parte più profonda delle pieghe della placca motrice e quindi la depolarizzazione diventa un potenziale d'azione che si propaga con le leggi di rigenerazione del potenziale a breve distanza. La situazione è analoga a quella delle fibre amieliniche, nel senso che il potenziale deve rigenerarsi per tratti molto piccoli; ma d'altra parte la velocità di conduzione non è così elevata, anche se alcune fibre muscolari sono dell'ordine delle decine di centimetri (ad esempio nel quadricipite). Quindi c'è la propagazione del potenziale d'azione che scatena la contrazione *(vedi Lezioni successive).*

Riassumendo, nel muscolo c'è un **potenziale graduato** molto piccolo, spontaneo dovuto alla perdita di vescicole presinaptiche di acetilcolina e c'è un **potenziale graduato che diventa potenziale d'azione** nella fibra muscolare, quando c'è il potenziale d'azione presinaptico.Il potenziale graduato è rappresentato nel grafico da un tratteggio, poiché in realtà non è misurabile dal momento che viene coperto dal potenziale d'azione, ma lo possiamo registrare con delle manipolazioni sperimentali:

1. Affinché l'acetilcolina (emessa in quantità massicce in presenza del potenziale d'azione presinaptico) funzioni deve legarsi a dei recettori che possiamo bloccare con un antagonista, come il **curaro**. Il curaro (che è una miscela di alcaloidi di origine vegetale) e i suoi derivati sintetici (utilizzati in medicina) **bloccano i recettori dell'acetilcolina** e l'intensità della loro azione può essere graduata con un opportuno dosaggio, andando così ad ottenere un potenziale graduato sotto-soglia come rappresentato nel grafico *("B In presenza di curaro")*.
2. Lo stesso risultato si ottiene utilizzando **TTX (tetrodotossina)**, ossia la sostanza che **blocca i canali voltaggio-dipendenti del Na+**. In questo caso si aprono i canali ligando-dipendenti, ma viene bloccata la propagazione della depolarizzazione ai canali voltaggio dipendenti *(In questo caso il grafico registrato sarebbe uguale alla linea tratteggiata potenziale di placca di "A Normale")*.

Quindi abbiamo lo stesso risultato *(il muscolo non si contrae NdR)* con manipolazioni diverse.

Fisiopatologia della trasmissione neuromuscolare

o come situazioni patologiche alterano la funzione normale

(Diapositiva 47)

Sconfiniamo ora in argomenti della patologia e in argomenti che tratteremo in seguito, perché in questo caso i fenomeni patologici ci aiutano a comprendere meglio i fenomeni normali.

Il primo livello da considerare, parte dalla condizione di **tetania**. Si definisce **tetano** qualunque contrazione muscolare, anche fisiologica, che si protragga senza interruzione per un tempo maggiore ai 100 ms; vedremo meglio la tetania quando parleremo del muscolo.

A causa del valore negativo che ha assunto nel corso del tempo il concetto di tetano, viste le impressionanti implicazioni patologiche, è bene definire il fenomeno fisiologico come **tetano fisiologico**.

La **tetania ipocalcemica**, che nulla ha a che fare con il *Clostridium Tetani*, ma è una condizione di tetania che, come suggerisce il nome, è data da una bassa concentrazione di Ca^{2+} nel sangue e di conseguenza nel liquido interstiziale.

Il **tetano paratireoprivo** è una forma di tetania ipocalcemica che si osserva in seguito all'asportazione o al danneggiamento delle ghiandole paratiroidi; le ghiandole paratiroidi, infatti, producono il paratormone (PTH) che è in grado di incrementare la calcemia andando ad agire sugli osteoclasti, in contrapposizione alla calcitonina che diminuisce la calcemia ma che ha molta meno importanza fisiologica nell'uomo.

Una lieve ipocalcemia porta a una **tetania latente** che si può riconoscere attraverso due segni (N.B: i segni sono oggettivi perchè sono messi in evidenza o visti dal medico, mentre i sintomi sono soggettivi in quanto riferiti dal paziente):

Segno di Trousseau: quando avviene una contrazione dei muscoli della mano in seguito a una compressione appena prossimale, cioè del polso. Questo spasmo è dovuto ad una maggiore eccitabilità che però dà una contrazione solo in seguito a stimolazione meccanica. Lo stesso segno si può ottenere a livello del piede.

Segno di Chvostek: quando si induce una contrazione della muscolatura facciale mimica ipsilaterale, percuotendo il nervo faciale anteriormente al lobo dell'orecchio.

Se, a causa di un'ulteriore diminuzione della calcemia, la tetania da latente diventa conclamata, si hanno spasmi diffusi fino ai muscoli respiratori, portando a morte per asfissia da apnea inspiratoria.

(Diapositiva 46 "Calcio extra- e intracellulare")

Ma alla luce dell'importante ruolo che riveste il Ca^{2+} nella contrazione muscolare (cfr lezioni successive), perché un'ipocalcemia dovrebbe portare a contrazioni protratte? Per capirlo richiamiamo qualche concetto già visto. Il Ca^{2+} è lo ione con la più alta differenza di concentrazione tra l'interno e l'esterno della cellula (100.000 volte più concentrato all'esterno).

[Ca^{2+} extracellulare totale] = 8-10 mg/100 mL = 80-100 mg/L = 4-5 mEq**

*: già poco sotto 8 mg/100 mL si ha tetania latente.

**: il Ca^{2+} ha valenza (ossia numero di cariche a molecola) 2 e peso atomico 40 uma.

[Ca^{2+} extracellulare in forma ionica***] = 40-50 mg/L = 10^{-3} mol/L = 1 mmol/L

***: circa il 50% del Ca^{2+} è in forma ionica.

[Ca^{2+} intracellulare] = 10^{-8} mol/L = 10^{-5} mmol/L

[Ca^{2+} intracellulare nello stato attivo degli elementi contrattili] = 10^{-5} mol/L = 10^{-2} mmol/L

Questa differenza di concentrazione di Ca^{2+} tra esterno e interno è molto più pronunciata rispetto a quella del Na^+ (10x all'esterno) e del K^+ (30x all'interno). Il punto fondamentale è che quando il muscolo è attivo, cioè dopo che arriva il potenziale d'azione dal motoneurone, diventa un potenziale graduato e quindi un potenziale d'azione nel muscolo, avviene un processo *(cfr Lezioni successive)* che porta il Ca^{2+} dentro il muscolo a 10^{-5} mol/L, aumentando di 1000 volte rispetto ai 10^{-8} mol/L di partenza, ma rimanendo sempre 100 volte meno concentrato rispetto ai 10^{-3} mol/L all'esterno.

Il Ca^{2+} intracellulare, che è indispensabile per la contrazione del muscolo, è contenuto nel reticolo sarcoplasmatico. La tetania è possibile in condizioni in cui il Ca^{2+} è ridotto da 8 a 7 o a 6 mg/100 mL, che sono variazioni dell'ordine del 20%, mentre la quantità sufficiente per la contrazione è dell'ordine dell'1%. Le sedi interne ed esterne sono ben compartimentalizzate e quindi i tempi per equilibrare il contenuto extracellulare con quello intracellulare sono incompatibili con la vita. Questo però serve solo a dire che la tetania (ossia un processo che necessita di Ca^{2+} NdR) è possibile, nonostante il Ca^{2+} si riduca fuori dalle cellule.

Ma perché allora si ha tetania?

L'ipotesi prevalente, poco intuibile e non del tutto certa, è che il Ca^{2+} extracellulare, quindi al di fuori delle membrane eccitabili, abbia **una particolare affinità per la parte esterna dei canali del Na^+**; pertanto nella situazione normale ci sarebbe un accumulo locale di cariche positive extracellulari portate dagli ioni Ca^{2+}.

(Diapositiva 47)

Di conseguenza, il salto di voltaggio tra interno ed esterno (interno negativo ed esterno positivo) a livello di questi canali del Na^+, alla cui imboccatura esterna "s'infilano" gli ioni Ca^{2+}, è maggiore di quello medio; quindi dove ci sono ioni Ca^{2+} a concentrazioni normali il salto di voltaggio richiesto per arrivare a soglia è un po' più alto delle situazioni in cui il Ca^{2+} è ridotto. Di conseguenza nell'ipocalcemia c'è un incremento di eccitabilità di **tutte** le membrane eccitabili, sia nel motoneurone, sia nel muscolo. Per questa ragione stimoli meccanici anche poco intensi scatenano un potenziale d'azione e quindi una contrazione del muscolo.

Riassumendo: la variazione del Ca^{2+} nell'ipocalcemia non intacca le riserve che intervengono nella contrazione, essendo sufficienti quantità molto piccole di Ca^{2+} intracellulare; la riduzione di Ca^{2+} nell'ipocalcemia rende più facile l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti del Na^+ e quindi comporta un aumento dell'eccitabilità di membrana.

DOMANDA - Nell'ipocalcemia il potenziale di placca fa partire i potenziali d'azione?

RISPOSTA - Il potenziale di placca fa sempre partire il potenziale d'azione. Il motoneurone funziona normalmente liberando acetilcolina, ma a soglia più bassa. In più, l'aumento di eccitabilità della membrana delle fibre muscolari può portarle a rispondere anche a stimoli meccanici. Nel segno di Trousseau si ha una **stimolazione diretta delle fibre dei muscoli** dell'avambraccio, nel segno di Chvostek si osserva una **contrazione in seguito alla percussione delle fibre nervose** contenute nel faciale. Ciò è in linea con l'evidenza sperimentale che una fibra nervosa, in un ambiente povero di Ca^{2+}, diventa sensibile agli stimoli meccanici. Quindi nell'ipocalcemia aumenta l'eccitabilità del motoneurone e in parallelo aumenta l'eccitabilità delle fibre muscolari.

DOMANDA – E i potenziali di placca in miniatura diventano sufficienti a superare la soglia?

RISPOSTA – No, probabilmente no. In ogni caso si perde un po' il confine tra potenziali in miniatura e potenziali normali perchè il motoneurone è più eccitabile e perciò si riduce il numero di sinapsi eccitatorie necessarie ad evocare un potenziale d'azione.

Il risultato è che la normale liberazione massaccia di acetilcolina avviene più spesso. Quindi si perde il confine tra potenziale in miniatura e potenziale d'azione normale: ogni volta si libera tanta acetilcolina.

DOMANDA – Ma per la liberazione di acetilcolina è necessario il Ca^{2+}?

RISPOSTA – Sì è importante il Ca^{2+}, ma l'ipocalcemia che dà tetania non è sufficiente per incidere sul meccanismo di liberazione di acetilcolina.

Riassumendo, il Ca^{2+} ha tre ruoli:

1) Accoppiare l'eccitazione alla contrazione nel muscolo *(cfr Lezioni 22/10 e successive)*;

2) Determinare, come appena chiarito, l'eccitabilità delle membrane, sia muscolari che nervose;

3) Consentire la liberazione di acetilcolina nella giunzione neuromuscolare e in generale del mediatore in qualsiasi altra sinapsi chimica *(cfr Lezione 16/10)*.

Nella **tetania** si ha un'**alterazione significativa** del **secondo ruolo** del Ca^{2+}.

(Diapositiva 48)

Nel secondo caso troviamo il **tetano** indotto dalla **tossina tetanica**, prodotta dal batterio anaerobio ***Clostridium Tetani***. Tale tossina, sfruttando i meccanismi di trasporto retrogrado *(cfr Lezione 15/10)*,si sposta da una ferita, profonda e poco pulita (N.B.: devono inoltre esserci delle terminazioni di motoneuroni nei pressi della ferita), fino ai corpi cellulari dei motoneuroni, passa attraverso le sinapsi e si lega alle proteine SNARE degli elementi presinaptici di **sinaspi inibitorie** che arrivano ai corpi cellulari dei motoneuroni. Questo ci mostra che su una cellula nervosa, come è il motoneurone, arrivano moltissime sinapsi, sia eccitatorie, sia inibitorie. Bloccando quest'ultime si ottiene uno sbilanciamento a favore delle sinapsi eccitatorie che vanno pertanto a stimolare una **contrazione spastica**.

(Diapositiva 50)

Oltre alla tossina tetanica, c'è anche la **tossina botulinica**, prodotta dal ***Clostridium Botulinum***. Tale tossina porta al botulismo, ossia una **paralisi flaccida** dei muscoli; tuttavia essa ha trovato delle applicazioni mediche molto importanti, come il trattamento delle spasticità muscolari, e meno importanti, come l'eliminazione delle rughe. Tale tossina ha anche la capacità di inibire la sudorazione, poiché l'acetilcolina controlla anche le ghiandole sudoripare. La tossina botulinica agisce sulle proteine SNARE dei terminali dei motoneuroni, impedendo la liberazione di acetilcolina, ma si limita ad agire sui terminali del motoneurone.

(Diapositiva 51)

Altro livello è l'interferenza legata al **curaro**, di cui in parte già si è detto. Il curaro e i composti curaro-simili (il primo ha un'azione molto più competitiva, gli altri più reversibile e quindi applicabile in medicina) occupano il sito legame dell'aceticolina sui recettori rendendo meno eccitabile la placca motrice.

In medicina la **curarizzazione del paziente** è utilizzata per avere miorilassamento in particolari interventi chirurgici; tale procedura richiede l'uso della ventilazione assistita, in quanto i curari vengono somministrati per via sistemica (non esistono al momento trattamenti locali) e quindi vengono bloccati tutti i muscoli con conseguente blocco della respirazione. Non è anestesia, ma è un'aggiunta ad essa per impedire i movimenti riflessi. Sono stati messi a punto farmaci con azione limitata nel tempo e/o facilmente reversibile con degli antidoti, in modo da poter regolare il tempo di immobilizzazione.

(Diapositiva 52)

Il quinto livello è quello che riguarda cosa succede dopo la liberazione del mediatore: l'acetilcolina viene in gran parte scissa dall'enzima **acetilcolinesterasi**. Esistono delle sostanze che bloccano l'azione litica di questo enzima: gli **organofosforici** e i **gas nervini**. Queste sostanze causano dapprima una paralisi spastica, dovuta alla permanenza del mediatore nella sinapsi, che in seguito diventa flaccida a causa di una sorta di "adattamento" dei recettori dell'acetilcolina postsinaptici.

(Diapositiva 54)

L'ultimo livello, che nuovamente dà una mancanza di contrazione, corrisponde a una vera e propria malattia che si chiama **miastenia** (prefisso mio- per il muscolo in generale, prefisso sarco- per lo striato, prefisso leio- per il liscio). La miastenia è una patologia di varia origine: spesso autoimmune, ma non sempre, spesso legata a disfunzioni del timo, ma non sempre. Quello che è comune in tutti i casi è una riduzione dei recettori; tutto è normale (eccitabilità, nascita del potenziale d'azione, funzionalità acetilcolina esterasi ecc.), ma ci sono pochi recettori. Pertanto l'acetilcolina funziona poco, dà potenziali più piccoli e si ha una vera e propria **affaticabilità**, nel senso che, dopo un certo tempo che il muscolo viene attivato, si "stanca", diventando meno eccitabile. Un tipico segno dell'insorgenza della miastenia è che si rilassano i muscoli più attivi durante la vita diurna, ossia i muscoli delle palpebre (cadono le palpebre).

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 22/10/2012

Francesco Diroma

Fisiologia I e Biofisica

Prof. Tassinari

22/10/12

MEDIATORI E MODULATORI

[slide 2]

Nelle tappe della trasmissione sinaptica e specificamente in quella della giunzione neuro-muscolare i risultati più evidenti sono lo stimolo che diventa variazione di potenziale, che, quando arriva a soglia, si trasforma in potenziale d'azione che fa liberare l'acetilcolina. Ciò determina l'apertura di un canale, che fa entrare sodio e uscire potassio, con l' ingresso di sodio che supera l'uscita di potassio, fino al potenziale graduato che è il potenziale di placca. Tale potenziale continua a far aprire i canali del sodio, che sono canali voltaggio dipendenti. A questo punto continua dunque l'ingresso di sodio che ha come risultato finale il potenziale d'azione, con il cambiamento di permeabilità che parte insieme, ma è sfasato nel tempo, prima per il sodio, e poi con un picco successivo e una fine ritardata per il potassio. Questo avviene grazie all'importante punto di passaggio che è l'attivazione del recettore canale. Quindi, abbiamo uno scambio di ioni prima sulla membrana del motoneurone e poi con un altro potenziale d'azione sulla membrana del muscolo.

[slide 3]

Mediatori, trasmettitori, neuromodulatori, neurotrasmettitori sono 4 sinonimi, diversi invece sono i **modulatori** o **neuromodulatori**, che modulano e quindi aiutano i trasmettitori veri e propri che si chiamano anche, ma non si usa molto, **cotrasmettitori**.

Criteri che sono stati usati per distinguere i mediatori:

1) deve essere sintetizzata da un neurone

2) deve essere presente nel terminale presinaptico, *per esempio il bottone del motoneurone o la placca motrice*, e deve essere liberata in quantitativi sufficienti per esercitare la propria azione sul neurone post-sinaptico o sull'organo effettore, cioè tessuto muscolare e in certi casi ghiandolare. Con quantitativi sufficienti si intendono quantità ragionevolmente simili a quelle effettivamente liberate, non dosi enormi né dosi scarsissime. Ci sono, infatti, effetti aspecifici di sostanze chimiche su recettori specifici che si realizzano ad alte dosi dette dosi farmacologiche.

3) quando applicati dell'esterno in quantitativi "ragionevoli", cioè paragonabili a quelli presenti in vivo, riproduce esattamente l'azione del trasmettitore endogeno.

4) esiste un meccanismo specifico per rimuovere la data sostanza dal sito d'azione, che è il vallo sinaptico, attraverso il quale la sostanza passa dalla membrana pre-sinaptica alla membrana post-sinaptica. *Per esempio, l' acetilcolinaesterasi, enzima specifico che distrugge l' acetilcolina dopo che è stata esocitata nel vallo, dopo che ha svolto il suo effetto legandosi ai recettori.*

Sostanze che non rispondevano a tutti e quattro questi requisiti sono state scartate e non sono state considerate mediatori.

[slide 4]

Sono stati riconosciuti 10 mediatori, che rispondono ai criteri appena visti che sono stati raggruppati in 3 categorie (colonna a sinistra della tabella):

1) **Acetlcolina:** molecola molto semplice, formato da una colina e un acetil-CoA. Fa parte di una categoria di cui è l'unico elemento. Fa cose diverse in parti diverse dell' organismo:

-nel muscolo, liberata dal motoneurone.

-nel cuore, liberata dal secondo neurone del parasimpatico.

-nel sistema nervoso centrale, proiezioni diffuse a partire dai corpi mammillari dell'ipotalamo, compromesse nella malattia di Alzheimer.

-mediatore delle sinapsi del sistema nervoso autonomo tra il primo e il secondo neurone, sia nell' orto che nel para simpatico.

2) **Ammine biogene:** hanno il residuo aminico in comune, derivate da amminoacidi. Si dividono in:

I) Catecolamine, derivano da un unico amminoacido, la tirosina. Sono la dopamina, siglata DA, la noradrenalina o norepinefrina e l' adrenalina o epinefrina.

- La dopamina, si trova nel sistema nervoso centrale, è prodotta dalla sostanza nera, liberata dai gangli della base al corpo striato, dà luogo alle proiezioni nigro-striatali, molto importanti nel controllo motorio.

- Noradrenalina e soprattutto adrenalina sono anche ormoni. Hanno un ruolo molto esteso. La midollare del surrene, che embriologicamente e funzionalmente è simile ad un ganglio del simpatico, e che corrisponde a cellule post-gangliari a cui arrivano fibre pre-gangliari, libera nel sangue le due stesse sostanze liberate dal secondo neurone dell'ortosimpatico con rapporto inverso: l'ortosimpatico libera soprattutto noradrenalina, il surrene libera soprattutto adrenalina. La noradrenalina è prodotta anche nel sistema nervoso centrale, fa parte di sistemi detti a proiezione diffusa, prodotta dal locus coeruleus, e inviata dappertutto per tenere alto il tono del cervello.

II) Serotonina, derivata dal triptofano,chiamata anche 5-idrossitriptamina o 5-HT. Viene prodotta in grandissima quantità in frammenti cellulari, le piastrine, cioè cellule senza nucleo e ha la funzione di rendere compatto il coagulo. Inoltre fa parte di un sistema a proiezione diffusa che parte dal nucleo del rafe bulbare. Proiezioni importanti, come quelle della noradrenalina per quanto riguarda il tono e l'umore. Correlate (insieme alla noradrenalina) alle oscillazioni dell'umore di tipo maniaco-depressivo.

III) Istamina, (ruolo simile alla Serotonina) prodotta anche da cellule del sangue, i mastociti ed ha un ruolo nelle reazioni allergiche, porta ad esempio vasodilatazione correlata a eruzioni cutanee. Deriva dall'istidina. Fa parte dei sistemi a proiezione diffusa, che parte dal nucleo tubero-mammillare dell'ipotalamo e invia proiezioni al talamo, al diencefalo e alla corteccia. Ruolo nella variazione sonno/veglia, tende a tenere svegli, provoca un maggior livello di vigilanza. *Per esempio, gli antistaminici che interferiscono con gli effetti dell'istamina, danno sonno.*

3) **Amminoacidi:** sono glutammato, aspartato, l'acido gammaamminobutirico e la glicina. Si può fare una distinzione tra amminoacidi che hanno effetto eccitatorio e amminoacidi che hanno effetto inibitorio.

N.B. L'effetto eccitatorio o inibitorio dipende dall' interazione di un dato mediatore con un dato recettore. *Per esempio l'Ach è eccitatoria sul muscolo ma inibitoria sul cuore. L'adrenalina sul muscolo liscio è eccitatoria a dosi alte ed inibitoria a dosi basse.*

Nonostante questo, gli amminoacidi hanno quasi sempre, effetto eccitatorio o inibitorio. Glutammato ed aspartato sono sempre eccitatori *ad esempio per le vie motorie e per la trasmissione interemisferica*. Gli inibitori sono invece GABA e glicina. Il GABA tuttavia nei neuroni immaturi è eccitatorio, mentre nell' adulto inibitorio.

[slide 5]

In uno stesso neurone convergono sinapsi che liberano mediatori diversi, con possibili effetti diversi eccitatori o inibitori. Vi possono essere decine di migliaia di mediatori con effetti diversi da cui possibili sommazioni di tipo algebrico tra attività di sinapsi di segno opposto.

Il GABA che è inibitorio, agisce sui canali del cloro, neuroni che ricevono sinapsi GABA sono detti gabaergici.

Suffisso –ergico = fanno il lavoro corrispondente a quel dato mediatore, è usato per tutti i mediatori, *ad esempio glutaminergici, (nor)adrenergici, colinergici ecc*.

[slide 6]

La sostanza che vado ad indicare come mediatore è sintetizzata nel neurone ed in particolare è sintetizzata nel terminale. Una sostanza, come è il caso dell'acetilcolina nell'eccitazione del muscolo, deve essere disponibile rapidamente, grazie alle proteine pre-sinaptiche, le sinapsine che determinano diversi pool di accumulo, di riserva e ce ne deve essere tanta in modo che possa arrivare al corpo cellulare. Sono sostanze semplici che di solito sono sintetizzate a partire dagli amminoacidi con pochi passaggi enzimatici quindi sono determinanti. Sono proteine sintetizzate nel corno che arrivano giù per trasporto assonico anterogrado.

[slide 7]

I mediatori hanno formule chimiche piuttosto semplici.

1) **L'acetilcolina** si forma dalla colina con l' acetil-coA, che cede l'acetile, attraverso un unico enzima che è la colinaacetiltransferasi, che è una transferasi che trasferisce l' acetile dall' acetil-coA alla colina.

2) **Tirosina,** che viene trasformata dalla tirosina idrossilasi in L-dopa, dove L sta per levo e dopa per di-idrossi fenilalanina. Il resto dipende dagli enzimi espressi:

I) Se è espressa solo la dopa decarbossilasi, la dopadiventa **dopamina.**

II) Se la cellula esprime anche una beta idrossilasi, la dopamina diventa **noradrenalina.**

III) Se la cellula esprime anche feniletanolammina-N-metil transferasi, come nelle cellule della midollare del surrene, la noradrenalina diventa **adrenalina.**

3) Dal **triptofano** si passa alla **serotonina**, mediante la triptofano idrossilasi.

4) Un'istidina decarbossilasi,toglie il carbossile all'**istidina** e produce **istamina.** *[Il professore ha detto che toglie il carbossile all' istamina e produce istidina, ma secondo la slide è il contrario, Ndr]*

5) Anche tra gli amminoacidi, ci sono dei passaggi molto semplici. C'è un rapporto strettissimo tra acido glutammico e il **GABA**, nel senso che il **GABA** non è altro che acido glutammico decarbossilato da parte dell' Acido Glutammico Decarbossilasi.

La glicina e l'**acido aspartico** non sono interessati da nessuna trasformazione. Di acido aspartico e di glicina ce ne sono tanti, ma solo quelli che sono liberati dal terminale vanno verso i recettori post-sinaptici, poiché la sinapsi e in qualche modo protetta e chiusa.

[slide 8]

L'altro criterio, quello del meccanismo specifico che rimuove la sostanza, è molto importante sia nella situazione normale, sia in patologia, sia in terapia medica, perché vi sono vari approcci farmacologici che mirano proprio ad interagire con questo meccanismo specifico per la rimozione del mediatore.

[slide 9]

Ci sono meccanismi di degradazione enzimatica:

1) Il meccanismo dell'acetilcolinesterasi, dove si rompe il legame sterico tra colina ed acetile nell' **acetilcolina**.

2) Dispositivi enzimatici, che agiscono sulla via metabolica delle **catecolamine,** sull' adrenalina e noradrenalina, sono la monoamminossidasi e la catecol-orto-metil-trasferasi.

La dopamina è il mediatore del controllo motorio a livello dei gangli della base e quindi le malattie che riguardano il controllo motorio, come il morbo di Parkinson, dipendono da un difetto di dopamina e a causa del fatto che la dopamina deriva dalla tirosina idrossilasi, spesso il difetto sta nella tirosina idrossilasi. La dopamina può essere sostituita somministrando L-dopa, cioè saltando la tappa che non funziona, così, se c'è attività enzimatica sufficiente da parte della dopa decarbossilasi, è possibile avere abbastanza dopamina da far funzionare il circuito nigro-striatale.

[slide 10]

Accanto a questo sistema di distruzione del mediatore, ci sono meccanismi di trasporto che lo riportano indietro, **re-uptake o ri-captazione**, che fanno in modo che il mediatore smetta di funzionare, e che venga recuperato, soprattutto in soluzioni acquose. Invece di distruggerlo, vari sistemi lo recuperano e poi lo rimpacchettano in vescicole e può quindi essere usato di nuovo. Questi trasportatori sono **il bersaglio per farmaci** che mirano a far funzionare di più un certo sistema di trasmissione facendo recuperare il mediatore, invece di buttarlo via:

- **antidepressivi** (*ad esempio il Prozac)* agiscono sulla ricaptazione della serotonina e sono i sistemi di trasporto che si chiamano SERT, serotonina re-uptake; oppure quelli che ricaptano la noradrenalina, e sono siglati con NET.

- La **cocaina** e l'**anfetamin**a che sono eccitanti perché agiscono sulla ricaptazione della dopamina.

- **Antiepillettici** che agiscono sulla ricaptazione di GABA, che nell' adulto è inibitorio, facendo funzionare di più l'inibizione, bloccano quindi l' insorgenza di un'eccessiva scarica neuronale, con manifestazioni sia a livello di coscienza che a livello motorio (epilessia).

Questi sistemi sono quindi specifici per i vari mediatori.

I mediatori, se non sono ricaptati, sono spazzati via, diluiti o scissi.

[slide 11]

Alcuni recettori, come quello dell'acetilcolina, agiscono solo cambiando il potenziale di membrana; invece altri recettori agiscono cambiando il potenziale di membrana nelle cellule eccitabili mentre su altre cellule agiscono su vie metaboliche. L'azione della molecola (mediatori e modulatori) che si lega sui canali ionici può essere diretta o mediata attraverso proteine G.

[slide 12]

I mediatori e i modulatori possono agire su due famiglie di recettori, a seconda della funzione del recettore e la funzione effettrice, come il legame della sostanza fa fare qualcosa all' interno di una cellula. La funzione effettrice va a finire sui canali ionici, ma in alcuni casi anche sull' attività metabolica della cellula.

La sostanza esterna è chiamata primo messaggero, mentre le sostanze che vengono diffuse all' interno della cellula in seguito all' attività recettoriale di una sostanza esterna vengono chiamate secondi messaggeri.

Nei **recettori ionotropici**, il nostro mediatore è un primo messaggero, e il legame del mediatore, per esempio l'acetilcolina, con la molecola recettore fa aprire il canale e quindi c'è un cambiamento del potenziale di membrana o della quantità di calcio interna. Sono recettori che fanno passare ioni (ionotropici). Le due porzioni, cioè quella recettoriale e quella del calcio, sono poste su

porzioni diverse della stessa macromolecola. Nel caso dell'acetilcolina, quelli che si realizzano nel muscolo scheletrico si chiamano effetti da recettori nicotinici, perché sono attivati anche dalla nicotina del tabacco. GABA, glicina e quasi tutti gli amminoacidi eccitatori danno effetto legandosi anch'essi a recettori ionotropici.

Gli altri recettori sono i recettori indiretti o **metabotropici,** perché agiscono anche sul metabolismo oltre che sul potenziale di membrana. Troviamo nuovamente l'acetilcolina: questi recettori sono attivati però da un veleno di fungo, l' amanita muscarica, e per questo sono detti effetti muscarinici, *come per esempio quello del secondo neurone del parasimpatico sul cuore, che è basato sul legame dell'acetilcolina con recettori di tipo indiretto o metabotropico*. Sono in contatto con proteine intra-membrana come la proteina G, e agiscono su altre proteine della membrana che hanno una funzione effettrice, corrispondente a quella che la singola molecola diretta esercita quando si apre il canale ionico. Raramente tali proteine sono direttamente canali ionici; più frequentemente questa proteica è un enzima, come l'adenilato-ciclasi, che produce un secondo messaggero, come l'AMP-ciclico, che finisce su chinasi di vario genere, che possono fosforilare canali di membrana, cambiando la loro conduttanza. Sono quindi meccanismi lunghi e piuttosto lenti.

Il senso di questo meccanismo e quello dell'amplificazione, cioè una sola molecola, agendo su un solo enzima, dà un numero esponenzialmente maggiore di secondi messaggeri, di chinasi, di enzimi fosforilati e di prodotti successivi all'apertura dei canali ionici.

[slide 15]

L'effetto che si chiama metabotropo riguarda tutto il metabolismo, senza conseguenze sul potenziale di membrana.

Per esempio nella **cellula epatica** possiamo vedere come vi sia l'attivazione di enzimi chinasi dipendenti dall' adenilato ciclasi che comportano fosforilazioni di enzimi diversi:

-la glicogeno fosforilasi che dopo la fosforilazione diventa attiva e quindi catalizza la scissione del glicogeno;

la glicogeno sintetasi, che dopo la fosforilazione diventa inattiva, e quindi si inibisce la sintesi di glicogeno.

Quindi le due azioni hanno lo stesso risultato, e come conseguenza il glicogeno diventa glucosio in circolo e questo è il principale effetto metabolico dell'adrenalina. Questo è un esempio del fatto che la stessa sostanza può avere un effetto o un altro a seconda del recettore che trova. L'adrenalina stimola il cuore e la corteccia cerebrale, perché stimola la produzione di glucosio, e ciò avviene in caso di stress o di attività fisica.

[slide 16]

Nelle cellule muscolari lisce dei vasi, ma più che altro **nelle cellule muscolari lisce dell'intestino e dei bronchioli,** posso avere addirittura un effetto sul potenziale che può essere opposto a seconda dei recettori, per lo stesso mediatore, nella stessa cellula (non come l'Ach che aveva effetti diversi su cellule diverse). Sulla cellula muscolare liscia l'adrenalina può trovare recettori alfa e beta.

-Se trova recettori alfa fa entrare calcio, con effetto eccitatorio, che depolarizza, ma soprattutto dà il via ad un'attività contrattile, quindi la cellula muscolare liscia si contrae;

-Se reagisce invece con i recettori beta succede il contrario, perché viene attivata una proteina che butta fuori calcio con quindi effetto inverso.

Questi due effetti sono opposti e quindi si elidono, il risultato dipenderà dal fatto che:

- l'effetto dell' adrenalina è dose dipendente, cioè sarà inibitorio a basse dosi (recettori beta) e eccitatorio ad alte dosi (recettori alfa).

- cellule diverse esprimono più recettori alfa o più recettori beta.

[slide 17-18-19]

I modulatori possono essere distinti in due grandi gruppi:

-

1) **I neuropeptidi**: che sono molti di più degli 85 scoperti fino agli anni ’90, che comprendono:

- Oppioidi, quelli che funzionano con l’ oppio;

- Ormoni neuroipofisari, sostanze uguali con ruoli diversi nei diversi sistemi dell’ organismo, che fanno anche da modulatori per la trasmissione nervosa se sono liberati dal neurone invece che dall’ ipofisi posteriore;

- Tachichidine, presenti nell’ infiammazione;

- Secretine, che sono anche ormoni, come il peptide intestinale vasoattivo e il glucagone che è un ormone del pancreas;

- Insuline, come l’ insulina che è l’ ormone più importante del pancreas, ma anche un modulatore;

- Somastatine;

- Gastrine, che controllano l’ attività di secrezione gastrica e fanno anche da modulatori.

2) Miscellania, cioè misti. Contengono:

- Gas come l’ossido nitrico e il monossido di carbonio, gas che dà intossicazione quando si lega all’emoglobina, ma fa anche da modulatore.

- I trasmettitori lipofili, poichè passano, come i gas, attraverso la membrana, di cui fanno gli endocanabinoidi, ovvero cannabis e sostanza endogene che hanno l’effetto della marijuana, prostaglandine e i derivati dell’acido arachidonico che ha l’effetto sul potenziale di membrana, modulandolo e passando liberante dentro la cellula attraverso il doppio strato lipidico.

- Le purine: l’adenosina e l’ATP.

[slide 20]

Secondo il **Principio di Dale-Eccles**, un neurone usa quasi sempre (c’è qualche eccezione) lo stesso trasmettitore in tutte le sue sinapsi. Oggi sappiamo che un neurone può produrre, oltre al trasmettitore, anche un modulatore, quindi bisogna rimodulare il principio sostituendo trasmettitore con combinazione di messaggeri, che comprende mediatore e modulatore.

Esempi:

- I motoneuroni spinali usano acetilcolina e CGRP;

- I neuroni sensoriali usano Glutammato e sostanza P;

- Gli interneuroni inibitori usano GABA e calmodulina.

[slide 21]

Oltre al neurone simpatico colinergico, nel ganglio del simpatico arriva anche una terminazione di un altro neurone che libera **Lhrh**, che è l’ormone ipotalamico liberante l’ormone luteinizzante nell’ipofisi anteriore.

Questo mediatore dà una piccola depolarizzazione che però dura molto nel tempo, dà un **EPSP**, potenziale pre-sinaptico eccitatorio, che è nell’ordine dei minuti a differenza dell’**EPSP** dovuto all’acetilcolina, che è nell’ordine dei millesimi di secondo.

Per tutto il tempo in cui dura questa piccola depolarizzazione, l'arrivo di un potenziale post-sinaptico eccitatorio di durata normale come quello provocato dall'acetilcolina, si inserisce su un livello più alto, cioè su un livello più vicino alla soglia. Per tempi più lunghi può quindi essere presente una piccola depolarizzazione, come in questo caso, o iperpolarizzazione.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 23/10/2012

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 23/10/12

Federico Famà

MEDIATORI E MODULATORI- II^ parte

Ieri abbiamo fatto una panoramica e una distinzione tra due categorie di messaggeri chimici, mediatori e modulatori, che rispettivamente mediano e modulano la trasmissione nervosa a livello della sinapsi e, per quanto riguarda i modulatori, anche al di fuori della sinapsi.

L'esempio che abbiamo analizzato è quello del ganglio simpatico in cui vi sono alcune cellule postgangliari presso le quali convergono sia neuroni colinergici che liberano ACh (mediatore), sia neuroni che liberano una sostanza di natura peptidica (modulatori, in questo caso LHRH, lo stesso peptide che l'ipotalamo reca alla terminazione dell'ipofisi anteriore per regolare la produzione di ormone luteinizzante): l'effetto di questa convergenza sulla cellula postgangliare è una depolarizzazione di lunghissima durata (minuti) provocata dal modulatore, LHRH (in questo caso è una depolarizzazione, ma in altre situazioni il risultato può essere anche un'iperpolarizzazione), sulla quale si impianta, più o meno facilmente, la depolarizzazione causata dal mediatore Ach. Questa depolarizzazione è anche detta variazione fasica, cioè rapida (millisecondi).

In questo caso il modulatore LHRH svolge un'attività sui canali per K^+: alcuni di quali vengono chiusi, determinando così una riduzione della quantità di ioni K^+ che escono dalla cellula. Il risultato è una relativa minor iperpolarizzazione, ovvero una piccola depolarizzazione *(cfr. slide 22).*

CARATTERI DISTINTIVI DEI MEDIATORI E DEI MODULATORI

In questa tabella sono riassunti alcuni caratteri distintivi dei mediatori e dei modulatori *(cfr. slide 23).*

La **sintesi** dei mediatori avviene a livello del terminale; quella dei modulatori peptidici (non di quelli non peptidici e semplici come NO o i derivati dell'acido arachidonico) avviene nel soma, nel corpo cellulare: i modulatori raggiungono il terminale per trasporto assonico.

Per quanto riguarda i mediatori, l'**azione** è svolta principalmente nella sinapsi e a volte nel resto del terminale; invece per quanto riguarda i modulatori nella sinapsi e a volte nella membrana al di fuori della sinapsi, ad es. nel decorso della fibra o addirittura sul soma.

I **recettori** su cui le sostanze agiscono, secondo uno dei vari criteri di classificazione, possono essere diretti o ionotropici e indiretti o metabotropici. Lo stesso mediatore può agire su entrambi i tipi di recettori, a seconda di quali sono presenti sulla cellula su cui agisce, mentre il modulatore agisce sempre e solo su recettori indiretti e quindi attraverso proteine G ed eventualmente anche mediante la cascata dei secondi messaggeri.

La **durata dell'azione** è breve (millisecondi) per i mediatori, lunga (minuti) per i modulatori *(cfr. esempio precedente sulla cellula postgangliare, slide 22)*.

RECETTORI PRINCIPALI DEI MEDIATORI E DEI MODULATORI

I mediatori e i modulatori (questi ultimi limitatamente ai recettori indiretti o metabotropici) agiscono su sottotipi di recettori diversi: eccitatori e inibitori, diretti o ionotropici e indiretti o metabotropici (in ogni caso ligando-dipendenti); si tratta di caratteristiche indipendenti tra loro e associabili le une alle altre (ad es. un recettore eccitatorio può essere diretto o indiretto, ecc.). Abbiamo quindi quattro gruppi diversi di recettori, ottenuti con associazioni differenti. *(cfr. slide 24)*.

Per buona parte dei mediatori, i recettori appartengono a tutti quattro i gruppi.

L'**acetilcolina** ha un'azione sia eccitatoria sia inibitoria e agisce su due tipi di recettori: **nicotinici**, che sono ionotropici, diretti, e **muscarinici**, che invece sono metabotropici, indiretti.

La **noradrenalina** o norepinefrina ha effetti sia eccitatori sia inibitori e agisce su recettori **α** (1- 2) e **β** (1-3): si tratta di recettori metabotropici, indiretti.

Lo stesso vale per i recettori dell'**adrenalina** o epinefrina.

La **dopamina** è sia eccitatoria che inibitoria e ha quattro recettori **D** (1-4).

La **serotonina** ha effetti eccitatori e inibitori e agisce su sette recettori **5-HT** (1-7), di cui il 3 è ionotropico, diretto, mentre gli altri sono metabotropici, indiretti.

Il **glutammato** è solo eccitatorio e agisce su tre recettori principali, **NMDA**, **AMPA** e recettore del **kainato**.

Il **GABA** è inibitorio, fatta eccezione per la fase di sviluppo in cui è eccitatorio, e agisce su due recettori: **GABA- A** è ionotropico, **GABA- B** è metabotropico.

Le **encefaline** hanno azione inibitoria e, come gli altri peptidi, hanno recettori metabotropici: nel caso specifico si tratta dei recettori **δ**, **κ** e **μ**.

RECETTORE NICOTINICO PER ACh (muscolo)

Si tratta di un recettore **ionotropico**, diretto, diverso da quello corrispondente presente nel SNC. È composto da 5 subunità (α, α, β, γ e δ) che intercettano un canale: il canale si apre quando ciascuna delle due subunità α (che contengono il sito di legame per il mediatore) lega ACh *(cfr. slide 25).*

RECETTORE GABA- A

Si tratta di un recettore **ionotropico**, diretto, composto anch'esso come il precedente da 5 subunità. Il suo effetto è eccitatorio nella fase dello sviluppo, inibitorio nell'età adulta: inibitorio perché provoca la fuoriuscita di ioni Cl^-, spostando l'equilibrio di Nernst verso valori più negativi del potenziale di riposo medio; in questo caso quindi aprire i canali del Cl^- significa iperpolarizzare. Questo recettore lega diverse sostanze esogene il cui bersaglio è il SN, come i barbiturici e le benzodiazepine (Valium, Lexotan): tali sostanze, legandosi ad un recettore inibitorio, determinano una riduzione dell'attività nervosa con effetti rilassanti o addirittura narcotici. Lo stesso recettore è in grado anche di legare l'alcool, con conseguenti euforia e rilassamento. *(cfr. slide 25).*

RECETTORI DEL GLUTAMMATO (e dell'aspartato)

I 3 recettori del glutammato sono degli ibridi, in quanto non solo sono ligando-dipendenti, ma hanno anche una componente di canale dipendente dal voltaggio; sono eccitatori perché fanno entrare Na^+ e Ca^{2+}. Ogni sottotipo è chiaramente sensibile al glutammato, sostanza endogena, ma anche ad una specifica sostanza esogena diversa dal mediatore naturale *(cfr. slide 26).*

- AMPA
  Gli AMPA mediano la trasmissione eccitatoria rapida.

- RECETTORI DEL KAINATO
  Recettori del kainato, oltre al glutammato, il mediatore naturale endogeno, legano anche una sostanza esogena, l'acido kainico, estratto da un'alga, da cui il recettore prende in nome. Quando attivati, hanno effetto eccitotossico perché fanno entrare quantità di Ca^{2+} che risultano dannose per la cellula: sono implicati come tali nella genesi dell'epilessia e di altre malattie neuropsichiatriche. Sono inoltre esempi di autorecettori, vale a dire recettori della sostanza liberata dal terminale a livello del terminale stesso: il glutammato che si libera dal terminale glutammatergico, oltre ad agire sul neurone postsinaptico, agisce anche sul recettore del kainato dello stesso terminale. Tale meccanismo svolge un ruolo molto importante nel rilascio del mediatore: recettori specifici per il kainato, legando il glutammato liberato, facilitano la liberazione di altro glutammato (meccanismo di feedback positivo: il mediatore liberato fa liberare altro mediatore, quindi ha un'azione di rinforzo).
  Questo meccanismo è implicato a livello dell'ippocampo per quanto concerne le funzioni mnemoniche.
  I recettori del kainato hanno sortiscono inoltre insieme effetto diretto o ionotropico ed effetto indiretto o metabotropico, in quanto sono legati anche a proteine G.

Il grafico *(cfr. slide 26 a dx)* mostra che si possono scindere gli effetti di AMPA e KAINATO insieme (curva blu) e gli effetti del solo KAINATO (curva verde). Quando si bloccano gli AMPA usando la sostanza GYKI si passa dalla curva blu alla curva verde e ciò permette di giustificare il fatto che gli AMPA mediano la trasmissione eccitatoria rapida, in quanto, l'attivazione dei recettori del KAINATO è più lenta. Eliminando anche i recettori del KAINATO si ha la completa abolizione di ogni possibilità eccitatoria (curva rossa piatta in basso).

- NMDA
  Gli NMDA sono recettori che dipendono sia dal ligando che dal voltaggio. Per quanto riguarda la componente ligando-dipendente, si classificano come recettori metabotropici non legati a proteine G.
  In certi casi fungono anche da autorecettori.
  L'acronimo NMDA deriva dal nome della sostanza che si usa per attivare selettivamente questo tipo di canali, ossia l'N-Metil D-Aspartato.
  Per attivare NMDA è necessaria una componente legata al voltaggio, ma per quanto riguarda la quantità di glutammato richiesta, essa è molto più bassa rispetto agli AMPA. Tuttavia, in condizioni di riposo, quando non arriva glutammato dalla sinapsi, il recettore NMDA è bloccato da ioni Mg^{2+} che si dispongono all'interno del canale delimitato dal recettore stesso, bloccandolo. Gli ioni Mg^{2+} sono rimossi quando comincia a verificarsi depolarizzazione in seguito ad attivazione di AMPA vicini, che funzionano molto più rapidamente (la necessità di questo meccanismo rende conto della componente voltaggio-dipendente dei canali NMDA che si aprono solo quando attorno ad essi c'è depolarizzazione realizzata attraverso gli AMPA). Una volta che gli NMDA sono aperti cominciano ad entrare ioni Na^+ e Ca^{2+}: gli ioni calcio attivano direttamente la cascata dei secondi messaggeri. Per questo motivo, NMDA può essere considerato un metabotropico *sui generis*, in quanto salta il passaggio che vede protagonista la proteina G (dovrebbe essere questa infatti ad attivare i secondi messaggeri).
  Così come avviene per il recettore del kainato, l'ingresso di Ca^{2+} dà luogo a fenomeni di plasticità sinaptica che interessano l'ippocampo e i processi dell'apprendimento.
  L'ingresso di quantità eccessive di ioni Ca^{2+} ha effetti tossici, riscontrabili in patologie quali ictus, epilessia e varie malattie neurodegenerative come la corea.
  Inoltre, questo recettore presenta dei siti esterni di legame per la Glicina, che quindi funge da inibitore bloccando il recettore stesso dall'esterno. Questo costituisce una sorta di meccanismo di sicurezza per controllare questi recettori. *(cfr. slide 27).*

RECETTORE MUSCARINICO PER ACh

Si tratta di un recettore indiretto, metabotropico, che ha funzione inibitoria a livello cardiaco. È costituito da 7 segmenti transmembrana associati ad una proteina G. Il mediatore, legandosi al recettore, provoca lo scambio GDP→ GTP nella proteina G e contemporaneamente la scissione delle 3 subunità α, β e γ che formano la proteina G stessa: nello specifico, α rimane legata al GTP, mentre β e γ insieme vanno a modificare un canale del K^+ ibrido (ligando- e voltaggio- dipendente), aprendolo e provocando iperpolarizzazione e quindi inibizione tramite l'uscita di K^+*(cfr. slide 28).*

RECETTORE β-1 PER LA NORADRENALINA (e adrenalina)

Si tratta di un recettore indiretto, metabotropico, che ha funzione eccitatoria a livello cardiaco. È costituito da 7 segmenti transmembrana associati ad una proteina G. Il mediatore, legandosi al recettore, provoca lo scambio GDP→ GTP nella proteina G e contemporaneamente la scissione delle 3 subunità α, β e γ che formano la proteina G stessa: in questo caso però il complesso α-GTP attiva l'adenilato ciclasi, che catalizza la trasformazione ATP→ cAMP; quest'ultimo va a fosforilare e quindi ad attivare una fosfochinasi che va a sua volta a fosforilare dei canali per Ca^{2+}: si tratta di canali L, cioè a lunga durata. I canali L, fosforilati, si aprono e permettono l'ingresso di ioni Ca^{2+}: in questo modo si ha depolarizzazione e di conseguenza contrazione.

Il Ca^{2+} di cui si parla, che dà inizio alla contrazione cardiaca, è esogeno, quindi non proviene dal RE: mentre nel muscolo scheletrico la contrazione inizia grazie alla liberazione di ioni Ca^{2+} dal RE, nel cuore non è così.

L’effetto inibitorio di ACh sul cuore è rapido e di breve durata, mentre l’effetto eccitatorio delle catecolamine sullo stesso è più lento e di lunga durata: per questo nel cuore vi è una grande quantità di acetilcolinesterasi per la degradazione di ACh, dal momento che, una volta utilizzata, deve essere subito degradata in modo da evitare una possibile rapida inibizione del muscolo cardiaco *(cfr. slide 29).*

Per quanto riguarda la slide 30 il prof. dice che si tratta di un semplice riassunto delle nozioni precedenti con l’aggiunta dei canali regolati da stiramento o pressione che saranno approfonditi in seguito, ad es. quando verrà trattato l’argomento della trasmissione del suono (ciglia che agiscono sui canali dei recettori acustici stirandoli), NdR.

FATTORI CHE DETERMINANO L’EFFICACIA SINAPTICA

1. FATTORI PRESINAPTICI
    A. **Disponibilità del neurotrasmettitore***(cfr. slide 31)*
        - disponibilità di molecole precursore:
          si tratta di molecole semplici e facilmente reperibili, ad es. acetil-CoA, tirosina, triptofano, ecc.
        - quantità o attività dell’enzima limitante la biosintesi del neurotrasmettitore:
          la quantità può variare a seconda nel numero di cellule che producono l’enzima (alcune possono morire), mentre l’attività può cambiare a seguito di mutazioni a carico dei geni che codificano per gli enzimi coinvolti nella sintesi del neurotrasmettitore.
          Emblematico è il caso della tirosina-idrossilasi, la cui ridotta produzione in seguito alla morte dei neuroni deputati a sintetizzarla determina un cospicuo decremento della quantità di dopamina utilizzabile: tale situazione comporta come conseguenza lo sviluppo del morbo di Parkinson. In questo caso, è possibile intervenire entro certi limiti somministrando al paziente della L-DOPA in modo da saltare il passaggio tirosina→ dopa catalizzato dall'enzima stesso.

    B. **Proteine presinaptiche** *(cfr. slide 32)*
    Si tratta di proteine quali: sinapsine, proteine SNARE, proteine che immagazzinano il mediatore, proteine che permettono l’adesione tra il neurone presinaptico e il neurone postsinaptico, clatrina che ricicla le membrane delle vescicole, ecc.
    Difetti di queste proteine possono essere causa di malattie neurologiche e psichiatriche quali Alzheimer, Corea e Parkinson.

    C. **Potenziale di membrana del terminale assonico***(cfr. slide 33)*
    D. **Ca^{2+} residuo nel terminale assonico** *(cfr. slide 33)*
    Tali punti vengono trattati insieme in quanto in stretta correlazione l’uno con l’altro.
    In questo caso il Ca^{2+} è di origine extracellulare: entrando ad ogni potenziale d’azione nel terminale, permette l’attacco-attracco delle vescicole e quindi la liberazione del mediatore. L’ingresso di Ca^{2+} è in funzione del potenziale di membrana, o meglio, del salto di potenziale nel terminale assonico. Il calcio, d’altra parte, dopo essere entrato ed aver espletato la propria azione, deve essere eliminato e ciò accade per trasporto attivo contro gradiente, perché la sua concentrazione extracellulare è maggiore rispetto a quella intracellulare. In certi casi, quando l’attività è frequente e di conseguenza ci sono molti potenziali d’azione, non tutto il Ca^{2+} entrato riesce ad uscire e si accumula; nello stesso tempo viene liberato ripetutamente neurotrasmettitore (in quantità proporzionali al salto di potenziale) configurando una situazione chiamata potenziamento post- tetanico.
    Il termine tetano, di origine greca, indica di per sé una contrattura: tale è l’accezione di tetano in campo fisiologico; in campo patologico la parola tetano rimanda invece ad una contrazione prolungata. Esiste poi un terzo significato: si parla di tetano anche per definire una serie di impulsi (treno) che provocano una scarica prolungata di un neurone (nel caso specifico di un motoneurone, si

ha un tetano muscolare, tuttavia il termine è usato in senso più generico). Se si stimola con alta frequenza si ottiene una raffica, un treno, un tetano, di potenziali d'azione in un neurone presinaptico; se contemporaneamente viene registrata l'attività nel neurone postsinaptico, si nota che durante la raffica di impulsi i potenziali graduati crescono (da 1 a 2-2,5 mV). Questi crescono perché rimane un po' di Ca^{2+} nel terminale. Tale potenziamento si mantiene per qualche secondo (in certi casi anche alcuni minuti) dopo la fine del tetano nonostante la frequenza dei potenziali presinaptici sia tornata a livello basale: ecco perché si parla di potenziamento post-sinaptico. In altre parole, la stimolazione ad alta frequenza del neurone presinaptico è accompagnata e poi seguita da un aumento dell'ampiezza dei potenziali post-sinaptici. Tale fenomeno viene considerato come la forma più elementare di memoria e di plasticità sinaptica (non però in senso di cambiamento morfologico) *(cfr. slide 34).*

E. **Attivazione di recettori di membrana nel terminale assonico***(cfr. slide 35)*
   - sinapsi presinaptiche (asso- assoniche):
     la gran parte delle sinapsi è di carattere asso-dendritico o asso-somatico, in questo caso invece si tratta di recettori sul terminale assonico di un neurone per le terminazioni assoniche di altri neuroni: per comprendere meglio, è presente un neurone A (presinaptico) che fa sinapsi con un neurone B (postsinaptico) e inoltre un terzo neurone, neurone C, che fa sinapsi col neurone A; dato che C fa sinapsi con A, che è il neurone presinaptico, si parla di sinapsi presinaptica.
     La sinapsi presinaptica può determinare effetti inibitori o eccitatori (inibizione o facilitazione presinaptica), anche se nei mammiferi si conoscono per lo più esempi di inibizione presinaptica piuttosto che di facilitazione. Mentre nell'inibizione postsinaptica*(cfr. slide 36-38)*tutti i bersagli (cioè tutti gli elementi a valle) sono ugualmente inibiti, (cioè non ci può essere differenziazione), nell'inibizione presinaptica invece si può selettivamente inibire uno dei vari bersagli (ci può essere differenziazione)*(cfr. slide 37- 38).*
     [Questa spiegazione è stata necessariamente rielaborata perché non era molto chiara, NdR]
     L'effetto inibitorio è solitamente dovuto al GABA, che agisce su recettori-canali per Cl^- sull'elemento presinaptico, determinando un minor ingresso di Ca^{2+} e quindi una minore liberazione del trasmettitore eccitatorio, generalmente glutammato, e perciò una riduzione dell'ampiezza del potenziale postsinaptico*(cfr. slide 39).*
     L'effetto simmetrico, assai raro nei mammiferi, è la facilitazione presinaptica. Questa prevede l'azione della serotonina su recettori-canali per K^+, di cui determina la chiusura. In questo modo, la serotonina determina una maggiore durata del potenziale d'azione, ossia un rallentamento della ripolarizzazione. Dal momento che l'ingresso di Ca^{2+} è direttamente proporzionale alla durata del potenziale d'azione, aumentare la durata dello stesso a livello del terminale del neurone A (presinaptico), ha come immediata conseguenza un maggior ingresso di Ca^{2+}, quindi una maggiore liberazione di mediatore e un potenziale postsinaptico più alto *(cfr. slide 39).* Quindi, sia l'inibizione che la facilitazione presinaptica sono legate al Ca^{2+} che entra nel terminale: nell'inibizione ne entra meno e perciò si libera meno mediatore, mentre nella facilitazione ne entra di più e perciò si libera più mediatore.
   - autorecettori
   - altri recettori

F. **Farmaci e malattie** *(cfr. slide 41)*
   Si tratta dei farmaci che mimano i meccanismi di trasporto e di malattie quali l'intossicazione da Clostridium tetani e da Clostridium botulinum che vanno ad agire sulla liberazione del mediatore.

2. FATTORI POSTSINAPTICI *(cfr. slide 42)*

A. **Immediati precedenti dello stato elettrico della membrana**, ovvero facilitazione o inibizione da sommazione spaziale o temporale (cioè somma algebrica che c'è sul versante postsinaptico).
B. **Effetti di altri neurotrasmettitori o neuromodulatori sulla membrana postsinaptica**
C. **Farmaci e malattie**
   Si tratta dei farmaci curaro-simili che nel muscolo agiscono a livello postsinaptico e di malattie quali la miastenia.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 25/10/2012

Fisiologia e Biofisica 25/10/2012

Prof. Giancarlo Tassinari

Sbobinatore: Simone Ferraro

Revisore: Elisa Schiavone

(*Richiami sull'inibizione pre- e postsinaptica*)

IL MUSCOLO SCHELETRICO

(slides da pagina 117 a 130)

Il muscolo scheletrico è probabilmente l'organo più conosciuto sotto l'aspetto funzionale. Ogni muscolo ha inserzione su un osso grazie a un tendine. Il muscolo è rivestito esternamente da tessuto connettivo detto **epimisio** e in sezione trasversa sono visibili sono una serie di fasci, circondati da **perimisio,** il quale sepimenta ulteriormente questi fasci fino a livello delle singole fibrocellule, le cellule lunghe del muscolo (*formando un involucro detto* ***endomisio***, NdR).

La singola cellula è multinucleata, con nuclei in posizione periferica. La cellula può essere lunga anche molti centimetri. A livello cellulare si osserva un'elevata attività di sintesi proteica.

Il MUSCOLO SCHELETRICO è un muscolo di tipo **striato** (come il MUSCOLO CARDIACO) poiché già a livello del fascio muscolare (poi a livello della fibra e poi della fibrilla) si notano una serie di bande chiare e scure alternate. Il tessuto del muscolo scheletrico è molto vascolarizzato. Il termine **fibra** muscolare è corrispettivo di cellula muscolare. All'interno della fibra muscolare, si trovano le **fibrille,** le quali sono in registro, allineate tra loro. Il **sarcolemma** rappresenta la membrana plasmatica. Ancora più profondamente troviamo il **sarcomero**, la subunità funzionale del muscolo dove si ritrovano tutti i meccanismi meccanici e molecolari della contrazione. Va ricordato che la contrazione non avviene mai per singoli sarcomeri, ma avviene invece a un livello strutturale più ampio poiché ogni motoneurone fa contrarre insieme tutte le cellule (tutte le fibre muscolari) che innerva.

ULTRASTRUTTURA

(slides pagina 118-119)

Un sarcomero è delimitato da 2 **linee Z** (costituite da proteine fibrose di ancoraggio). Le proteine sono di 2 tipi principali: **miosina**, che costituisce i filamenti spessi e **actina**, che costituisce i filamenti sottili. Questi ultimi sono direttamente ancorati alle linee Z. I filamenti spessi sono legati a proteine elastiche che ancorano la miosina alla linea Z. Il sarcomero è una struttura simmetrica, caratterizzata al centro dalla **linea M**, MESOFRAGMA. La zona in sono presenti solo filamenti spessi è la **zona H**. La zona H è compresa nella **banda A** (ANISOTROPICA, per come riflette una luce polarizzata). Ai lati di ciascuna banda A vi è la **banda I** (ISOTROPICA**,** chiara). Ogni banda I si trova a cavallo di 2 sarcomeri. Ogni sarcomero è caratterizzato da 1 banda A e due mezze bande I.

Va ricordato che questa struttura non è presente nel muscolo liscio.

Oltre ai nuclei periferici e alle fibrille è presente un apparato detto **reticolo sarcoplasmatico**, che ha la funzione specifica di essere deposito intracellulare di calcio. E' interrotto periodicamente da tubuli che si insinuano nella cellula muscolare, questi tuttavia in continuità con il sarcolemma.

I filamenti spessi e sottili sono disposti secondo una organizzazione geometrica molto precisa. Ogni filamento spesso (in sezione traversa) si trova al centro di 6 filamenti sottili. Ogni filamento sottile è al centro di 3 filamenti spessi. (slide pagina 120)

Il filamento di actina è costituito da proteine globulari, le quali formano una doppia catena a elica longitudinale che costituisce la gran parte del filamento sottile.

Il filamento spesso è costituito invece da bastoncini che finiscono con una parte globulare, rappresentata dalla testa della miosina.

La molecola della miosina è molto più complessa rispetto all'actina; la sua testa consente la contrazione del muscolo. Sono presenti 2 siti di legame per l'actina e due siti di legame per l'**ADP** (che sono anche i siti catalitici di scissione dell'ATP). L'ATP, infatti, è il "combustibile" per la contrazione muscolare.

La miosina è legata alle linee Z dalla **titina**.

Le proteine regolatrici che entrano in gioco sono la **troponina** e la **tropomiosina**; la prima è una proteina globulare con 3 subunità, la seconda è una proteina filamentosa lunga che passa su varie molecole di actina. Ogni 6/7 molecole di actina è presente una molecola di troponina.

CONTRAZIONE MUSCOLARE

Come avviene la contrazione? Per scorrimento...

Ciò non era così ovvio 60 anni fa, ma Huxley & Huxley (non parenti) lo dimostrarono. Il sarcomero a riposo ha una lunghezza di 2,5 micron, ma durante la contrazione si accorcia (la banda A resta uguale). Si osserva invece variazione di lunghezza nelle due mezze bande I; i filamenti sottili infatti rientrano verso il centro, le linee Z si avvicinano, la banda A resta uguale, le mezze bande I si riducono.

<u>Qual è la base morfologica di ciò?</u>

LA CONTRAZIONE AVVIENE PER SCORRIMENTO RECIPROCO DEI FILAMENTI SPESSI E SOTTILI GRAZIE ALLA FLESSO-ESTENSIONE DELLE TESTE DELLA MIOSINA (PONTI TRASVERSI). (slide pagina123)

Le teste di miosina cambiano conformazione grazie alla scissione di ATP. I filamenti sottili vengono spinti verso il centro.

LA CONTRAZIONE AVVIENE PER SCORRIMENTO RECIPROCO DEI FILAMENTI SPESSI E SOTTILI VERSO IL CENTRO DEL SARCOMERO. (slide pagina 125)

Lo scorrimento è reciproco e speculare, si ha flesso-estensione delle teste di miosina a destra e sinistra.

Essendoci tridimensionalità le 6 teste di miosina sono sfasate di 60 gradi l'una rispetto all'altra e contattano il filamento di actina.

LE QUATTRO FASI DEL CICLO DEI PONTI TRASVERSI

A ogni potenziale d'azione corrisponde una contrazione, nelle quale si verifica il cosiddetto ciclo dei ponti traversi. Possono essere descritte quattro fasi:

Con la **prima fase** ha inizio la singola contrazione: durante questa fase si osserva la formazione del ponte trasverso acto-miosinico. L'ATP, presente a livello della testa di miosina, è già scisso: ne risulta che ADP e fosfato inorganico restano in situ, lasciando quindi la molecola di miosina in uno stato di elevata energia. Questa energia è dunque sfruttata per l'aggancio al filamento di actina (formazione del ponte trasverso).

Nel passaggio da fase 1 a fase 2 succedono contemporaneamente due cose: si forma un complesso actina-miosina, ed allo stesso tempo ADP e fosfato sono rilasciati. L'energia di questa reazione è quindi sfruttata per il cambiamento conformazionale della miosina: la testa di quest'ultima passa da estensione a flessione, e si sposta quindi verso un punto più vicino al centro del sarcomero, avvicinando quindi l'actina alla linea M (**seconda fase**, movimento del ponte trasverso).

Ora, affinché il ciclo vada avanti, nel passaggio dalla fase 2 alla fase 3, è necessario che arrivi un'altra molecola di ATP per ogni sito catalitico della testa di miosina (due per ciascuna testa). Queste sono necessarie per scindere il legame temporaneo tra miosina e actina: senza di esse infatti, non è possibile lo spostamento. [L'effetto dell'assenza di ATP, quindi della mancata scissione del legame actina-miosina, si può osservare nella condizione di **rigor:** il rigor mortis è la rigidità cadaverica, variabile nei diversi muscoli, oltreché a seconda della temperatura esterna e a seconda della costituzione corporea, che consente al medico legale di stabilire, con una certa approssimazione, l'ora del decesso a distanza di ore (non giorni).]

Se c'è ATP, quindi, si passa dalla **terza fase** (durante la quale l'ATP fa scindere il legame tra actina e miosina) alla **quarta fase**, nella quale si osserva l'idrolisi dell'ATP ad ADP e fosfato. Questa reazione di idrolisi dà energia alla miosina che è pronta a ricominciare il ciclo; dopo un ciclo, si può osservare che l'actina è più vicina alla linea M.

IL RUOLO DEL CALCIO (ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE-CONTRAZIONE)

Avvengono quindi una serie di passaggi che determinano il nesso tra fenomeno elettrico e quello contrattile. Entrano in gioco le proteine regolatrici troponina e tropomiosina. I due filamenti di tropomiosina si estendono lungo le 2 catene elicoidali di monomeri di actina e vanno ad occludere i siti di legame dell'actina per le teste della miosina ("per fare i ponti trasversi"). Finché la tropomiosina resta legata non può meccanicamente avvenire il contatto (anche se le teste sono cariche dell'energia proveniente dalla scissione dell'ATP). Ogni 6/7 molecole di actina è presente una molecola di troponina che fa tenere ferme le molecole di tropomiosina. Nel muscolo a riposo quindi l'actina non è disponibile per il legame con la miosina perché i siti di legame sono occupati dalla tropomiosina e la tropomiosina è tenuta in posizione da una sorta di "fermaglio" rappresentato dalla troponina. La troponina ha un sito di legame per il calcio (una delle tre subunità, un'altra tiene ferma la tropomiosina). Normalmente però non c'è la quantità necessaria di calcio per questo legame.

Il calcio dentro la cellula ha una concentrazione bassissima, fuori 10^{-3}, dentro 10^{-8}. La sua concentrazione aumenta però nel muscolo in contrazione; il suo innalzamento consente la contrazione, si tratta di un innalzamento di tre ordini di grandezza (10^{-5}).

Il periodo durante il quale, all'interno della cellula muscolare striata, il calcio aumenta si chiama **stato attivo** perché corrisponde allo stato attivo degli elementi contrattili (periodo durante il quale si ripetono i cicli dei ponti trasversi). I cicli dei ponti traversi sono possibili fintanto che il calcio rimane a un certo livello (appunto 10^{-5}).

FINCHE' IL CALCIO RESTA ELEVATO I CICLI CONTINUANO A RIPETERSI.

<u>Ma cosa controlla l'afflusso e il deflusso di calcio?</u>

Il reticolo sarcoplasmatico (costituito da sacchi laterali e cisterne terminali) è a contatto con tubuli trasversi (**tubuli T**) i quali sono prolungamenti interni della membrana cellulare. Nel sarcomero queste formazioni (sacchi e cisterne con al centro tubuli a T) stanno attorno alla fibrilla, ma rispetto allo sviluppo longitudinale del sarcomero stanno a livello della emibanda I; di conseguenza, in ogni sarcomero si ripetono questi monomeri di reticolo sarcoplasmatico con i tubi longitudinali, le dilatazioni al termine dei tubuli longitudinali (sacchi laterali), e tra due manicotti c'è un tubulo trasverso. In ogni sarcomero quindi sono presenti due tubuli trasversi e due sacchi laterali.

Questo fa sì che la liberazione calcio sia sincronizzata.

Il tubulo traverso è un prolungamento della membrana esterna e come tale viene percorso dal potenziale d'azione che percorre tutto il muscolo. Dall'altro lato dei tubuli trasversi, cioè sulla membrana del reticolo sarcoplasmatico, sono presenti dei recettori-canale "modificati"; nel corso dell'evoluzione infatti questi recettori (**recettori** per la **diidropiridina**) nel MUSCOLO SCHELETRICO hanno perso la loro funzione di canale, tuttora presente invece nel MUSCOLO CARDIACO. Questi recettori per la diidropiridina sono ridotti a proteine che fungono da sensori di voltaggio, e, nel momento in cui giunge il potenziale d'azione, si spostano modificandosi strutturalmente e in tal modo agiscono sui **recettori** per la **rianodina** (questi sì recettori-canale) che stanno sui sacchi laterali del reticolo.

Il potenziale d'azione modifica la posizione stessa del recettore per la diidropiridina, il quale spostandosi apre quindi il canale per rianodina che aprendosi fa uscire il calcio dal reticolo e lo fa entrare nel sarcoplasma. Quindi: un segnale elettrico (il potenziale d'azione) determina l'uscita del calcio dal reticolo. Poi, a un livello più fine, il potenziale d'azione provoca la modificazione conformazionale di proteine che stanno sulla membrana del tubulo trasverso; queste fanno aprire dei canali (i recettori per la rianodina). Il calcio quindi diffonde rapidamente nel sarcoplasma, trova pronte le subunità della troponina e queste fanno sì che la tropomiosina scivoli via, scoprendo i siti di legame dell'actina per la miosina (questa ha già legati ADP e fosfato), quindi si lega all'actina.

(Riassunto tratto dalla slide pagina 130)

Il potenziale d'azione del motoneurone provoca la liberazione di acetilcolina, e quindi dà luogo ad un potenziale di placca nella membrana della fibra muscolare, il quale, a sua volta, se raggiunge la soglia è in grado di innescare un potenziale d'azione. Il potenziale d'azione invade quindi tutta la fibra muscolare, compresi i tubuli trasversi: questo è il segnale per la liberazione di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico. Il calcio determina quindi l'accoppiamento eccitazione-contrazione dunque i cicli dei ponti trasversi e l'accorciamento (contrazione) del muscolo, fino al momento in cui lo ione è riassorbito nel reticolo tramite un meccanismo di pompa, contro gradiente (fine dello stato attivo). A questo punto, quindi, si ha rilassamento del muscolo.

N.B. A un potenziale d'azione nel motoneurone corrisponde una singola contrazione della fibra muscolare (**Scossa Semplice,** *Twitch).*

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 29/10/2012

Materia: Fisiologia I e Biofisica

Professore: G. Tassinari

Sbobinatore: Fraccaro Marta

La numerazione delle diapositive di seguito fa riferimento alle diapositive intitolate MUSCOLO scaricabili da e-learning

CENNI DI BIOMECCANICA *(p. 131 della dispensa – per chi ce l'ha)*

Con questa lezione finiamo il muscolo.

Nella lezione precedente eravamo rimasti al riassunto degli eventi che vanno dal potenziale d'azione del motoneurone fino al meccanismo molecolare di interazione tra actina ,che con troponina e tropomiosina costituisce il filamento sottile, e miosina, che costituisce il filamento spesso.

Anche se su questo argomento ci sono ancora alcuni aspetti non del tutto conosciuti, le grandi linee, che sono quelle che ci interessano, sono ben chiare e note.

(SLIDE 29)

La sequenza di avvenimenti può essere cosi schematizzata (NdR):

1. Potenziale d'azione.
2. Ingresso di Ca^{2+} nel terminale pre-sinaptico ovvero nel bottone del motoneurone.
3. Liberazione dell'acetilcolina.
4. Legame dell'acetilcolina con i canali ligando-dipendenti ad azione diretta che si aprono facendo treghettare ioni Na^+ e K^+.
5. L'ingresso di Na^+ prevale sull'uscita del K^+ e questo attiva i canali sodio voltaggio-dipendenti.
6. Si genera quindi un potenziale d'azione post-sinaptico nella membrana della cellula muscolare o sarcolemma che si diffonde anche ai tubuli T.
7. I tubuli T hanno altre molecole, i cosiddetti recettori della di-idropiridina che in realtà non fanno da recettori, ma sono molecole sensibili al voltaggio (*NdR: Il prof. qua dice recettori della rianodina, ma dal discorso che segue e dal confronto col libro credo intendesse dire recettori della di-idropiridina)* .
8. Il cambio di voltaggio creato dal potenziale d'azione fa cambiare la struttura di queste proteine che nell'altro versante hanno di fronte i cosiddetti recettori della rianodina che sono dei veri canali sulle cisterne terminali del reticolo sarcoplasmatico.
9. Quando subiscono lo spostamento dei recettori della di-idropiridina questi canali si aprono e fanno entrare Ca^{2+} nel sarcoplasma a partire dal reticolo endoplasmatico
10. Il Ca^{2+} si lega alla subunità C della troponina che si modifica e sposta la tropomiosina.
11. Si liberano così i siti dell'actina per l'accesso alle teste della miosina, già cariche di energia che deriva dalla scissione precedente dell'ATP.
12. I siti dell'actina formano un complesso instabile actina-miosina e sfruttano l'energia immagazzinata per dare il colpo di forza, che consiste nel passaggio dalla estensione alla flessione della testa, movimento che fa traslare ogni filamento sottile, che c'è intorno ad ogni filamento spesso, verso il centro del sarcomero.
13. Questo legame a un dato punto del filamento sottile da parte del filamento spesso viene risolto dall'ingresso di una nuova molecola di ATP (in mancanza della quale si ha il rigor mortis, ma questo normalmente non succede).
14. Si chiude così un ciclo, con il risultato che ogni testa della miosina è un po' più vicina alla linea Z e simmetricamente ogni filamento sottile è un po' più vicino al centro del sarcomero. Quindi ogni linea Z è più vicina al centro del sarcomero dai due lati, dato che il movimento avviene specularmente nei 2 mezzi sarcomeri.

Questa situazione permane fino a quando la pompa del calcio riporta dentro il Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico, portandolo da circa 10^{-5} mmol dello stato attivo 10^{-8} mmol, che coincide col livello di base cellulare nel sarcoplama (*per qualunque cellula, non solo in quella muscolare).*

Il potenziale graduato è talmente grande da garantire con estrema sicurezza che ogni potenziale pre-sinaptico che è una cosa eccezionale per le cellule eccitabili diventi potenziale d'azione soppressorio post-sinaptico (sempre nelle cellule muscolari, mai nelle altre cellule eccitabili degli altri neuroni).

Ad ogni potenziale d'azione post-sinaptico coincide una contrazione singola nella fibra muscolare o scossa (twitch).

Una serie di contrazioni ripetute con origine da altri potenziali d'azione nel motoneurone potranno mantere una situazione di contrazione mantenuta, che quando è completa prende il nome di **tetano fisiologico.**

Quello che si applica a un tetano si applica anche ad una singola contrazione o scossa o twitch.

Noi parleremo della contrazione muscolare in seguito ad eccitazione in termini biomeccanici.

Dal punto di vista del risultato meccanico si distinguono quindi 2 tipi di contrazione: isotonica e isometrica.

(SLIDE 30)

CONTRAZIONE ISOTONICA (disegno a sn.)

Questa contrazione si realizza a **tensione mediamente costante**; quello che cambia è l'ampiezza.

La contrazione isotonica ha come risultato un accorciamento della singola fibra come di tutto il muscolo.

Quello che si misura è dunque la distanza dell'accorciamento.

In laboratorio il dispositivo per studiare una singola fibra sarà fatto in questo modo: si sospende a un sostegno rigido la fibra e si mette dall'altro lato un filo con sospeso un carico.

Si valuta di quanta distanza il muscolo contraendosi e quindi accorciandosi fa spostare il peso.

CONTRAZIONE ISOMETRICA (disegno a ds.)

Questa contrazione avviene **a uguale ampiezza/lunghezza**; quello che cambia è la tensione.

Il dispositivo e fatto in modo che la fibra o il fascio di fibre sia sospeso a 2 supporti rigidi che superino la forza del muscolo e non possano essere spostati.

In questo modo quando il muscolo viene stimolato elettricamente si contrae, ma non si accorcia.

Si misura quindi la tensione sviluppata (con un traduttore di forza tipo dinamometro).

E' evidente però che una qualsiasi contrazione non può cominciare subito in modo da poter sollevare un carico, lo sviluppo della forza non può che essere graduale.

Una contrazione normalmente comincia in modo isometrico e poi quando vince il carico diventa isotonica.

Si usano quindi anche altri termini di distinzione meno usati in fisiologia ma comunque diffusi per definire una contrazione: si parla di **CONTRAZIONE AUXOTONICA** (da auxo- che significa crescita, usato specialmente in pediatria) quando si considera la contrazione nella sua progressione **da isometrica a isotonica**.

CONTRAZIONE ISOCINETICA

ci si riferisce in questo caso alla **velocità della contrazione**, svolta a velocità costante.

Un'altra distinzione che si usa fare è tra:

CONTRAZIONE CONCENTRICA produce un **accorciamento** al centro di ogni sarcomero (quindi una isotonica o una auxotonica sono concentriche)

CONTRAZIONE ECCENTRICA avviene quando c'è uno **stiramento** da parte di forze esterne per cui avviene una contrazione in allungamento (NB: questo non è un allungamento passivo ma avviene perché le forze esterne sono maggiori rispetto alla forza di contrazione del muscolo).

Va considerato però che la contrazione segue lo stimolo (ovvero il potenziale d'azione pre- o post-sinaptico) dopo un **periodo di latenza.**

(SLIDE 31)

SVILUPPO DEL PICCO DI TENSIONE

Lo stimolo in questa figura non è definito ovvero non viene detto se il potenziale d'azione è nel nervo o nel muscolo.

Se è nel nervo va aggiunto al periodo di latenza ca mezzo millisecondo in più che serve al passaggio di calcio e agli eventi successivi di cui sopra. E' poco rispetto alla misura totale della misura del periodo di latenza, ma va comunque contato.

Noi consideriamo il caso che lo stimolo sia nel muscolo ovvero creiamo una situazione artificiale in cui vengono stimolati elettricamente direttamente i canali sodio voltaggio dipendenti bypassando l'ingresso di calcio e i passaggi successivi pre-sinaptici. (Per essere più vicini al modello biologico andrebbe stimolato elettricamente il nervo).

Con lo stimolo nasce quindi un potenziale d'azione. Prima che cominci un evento meccanico misurabile, cioè prima dello sviluppo di tensione, passa del tempo: ca 10-15 millesimi di secondo.

Questo fenomeno è dovuto a varie componenti:

- innanzitutto è dovuto agli avvenimenti che si svolgono tra il reticolo endoplasmatico, la troponina e le proteine contrattili ovvero buona parte del tempo è impiegato nel processo di accoppiamento tra eccitazione e contrazione;
- in più c'è un'ulteriore latenza perché anche se facciamo nascere il potenziale di azione nel muscolo, ma misuriamo la forza sviluppata per passare da attività elettrica ad attività meccanica è necessario comunque del tempo per l'uscita del calcio dal reticolo e suo ingresso nel sarcoplasma.

(*Nota: abbiamo bypassato la prima tappa pre-sinaptica che richiedeva calcio, ma non la seconda tappa più lenta post-sinaptica)*

Bisogna poi ricordare, tornando a un punto di vista biomeccanico, che c'è una differenza tra la latenza di una situazione isotonica e una situazione isometrica.

(SLIDE 32 33 35)

Nella situazione isometrica, in cui misuriamo la tensione e quindi non viene spostato un carico, **la latenza è più breve** rispetto a una situazione isotonica. Poiché nella contrazione isometrica non c'è un carico da spostare non appena il muscolo inizia a contrarsi si registra variazione di tensione.

Nella situazione isotonica, in cui invece misuriamo l'accorciamento della fibra, **il periodo di latenza è più lungo** perché l'accorciamento si misura quando si sviluppa abbastanza forza da vincere il carico (e quindi dipenderà anche dal carico).

Attenzione: le latenze sono diverse, ma d'altra parte si misurano parametri diversi.

Quindi bisognerebbe dire:

la latenza dello sviluppo di tensione (situazione isometrica) è più breve rispetto alla latenza dell'accorciamento (situazione isotonica).

Questo perché come abbiamo detto in una situazione isotonica (o in una auxotonica che diventa isotonica) è necessario arrivare a un punto in cui si sviluppa una forza sufficiente da spostare il carico.

(SLIDE 34)

In realtà c'è un'altra componente (*del periodo di latenza NdR)*, che si vede meglio nel muscolo intero, con i suoi tendini più esterni (con i 2 tendini e l'inserzione ossea).

Il muscolo durante lo stato attivo sviluppa una certa contrazione che dà una certa tensione, ma noi misuriamo la tensione in questa situazione isometrica, in cui aspettiamo che il muscolo sviluppi forza, a valle degli elementi contrattili ovvero dall'altro lato del tendine (o del filo a cui sospendiamo il carico superiore alla forza che il muscolo sviluppa).

Questo è quindi un **altro componente** di tempo ovvero di **periodo di latenza dovuto alla necessità di mettere in tensione gli elementi non contrattili** che si presentano in serie.

Se si pensa al muscolo intero questo è evidente: la parte contrattile, ossia i filamenti nelle singole fibrille, sviluppano forza e perché questa si trasmetta al carico (o al sostegno rigido) devono essere messi in tensione gli elementi elastici non contrattili, come i tendini o le linee Z, che sono in serie (*di traverso)* tra l'insieme dei sarcomeri e il sostegno, ovvero il carico nella situazione naturale.

Questo si può applicare anche a una singola fibra: se prendiamo una fibra e la attacchiamo con un filo, o un elastico, il più breve possibile, al sostegno non dovremmo avere la latenza legata alla messa in tensione degli elementi non contrattili, ma in realtà ci rimane comunque una componente di latenza perché anche all'interno del sarcomero, dentro alla parte contrattile, ci sono comunque elementi non contrattili che sono messi in parallelo (*longitudinali)* come ad esempio la titina.

Quindi per riassumere il **periodo di latenza** può essere scomposto nei seguenti intervalli:

- **tempo per il processo di accoppiamento tra eccitazione e contrazione**
- **tempo per la messa in tensione degli elementi non contrattili in serie e in parallelo nel muscolo intero, solo in parallelo nella singola fibra**
- **per la contrazione isotonica: ulteriore tempo in cui si sviluppi una forza sufficiente da spostare il carico**

(SLIDE 36)

I due tipi di contrazione possono essere sviluppati in qualsiasi muscolo.

Il passaggio dalla contrazione isotonica alla contrazione isometrica è funzione del carico, ogni fibra infatti può contrarsi nei due modi a seconda se vince il carico o non lo vince.

Quando il carico è leggero la contrazione sarà con accorciamento e quindi sarà isotonica, via via che aumenta il carico l'accorciamento sarà sempre minore fino ad arrivare a un accorciamento uguale o quasi uguale a zero per cui diventa una situazione isometrica.

(SLIDE 37)

Se si considera l'aspetto cinetico ovvero velocità quindi dell'accorciamento, anche la velocità di contrazione (che in figura vediamo in ordinata) è massima quando il carico è vicino a zero, ovvero la contrazione nasce senza dover vincere il carico quindi la contrazione è subito isotonica (c'è subito accorciamento), mentre al contrario la contrazione diventa isometrica man mano che il carico cresce e la velocità di accorciamento diventa pari a zero.

E' in pratica il contrario della auxotonica che invece comincia come isometrica e diventa isotonica.

Quando il carico supera la portata della fibra del muscolo la contrazione diventa da concentrica a eccentrica o contrazione in allungamento.

Riassumendo: a mano a mano che il carico aumenta quando l'accorciamento isotonico finisce, si passa alla situazione isometrica, ma quando il carico supera la portata della fibra del muscolo viene vinta anche la situazione isometrica e si passa alla contrazione in allungamento.

(SLIDE 38)

Ora guardiamo quali sono le conseguenze considerando più in generale un altro aspetto temporale che è diverso dalla latenza, o meglio che comprende la latenza.

Focalizziamo l'attenzione sul fatto che il potenziale d'azione e l'evento meccanico (separati dal periodo di latenza) hanno una durata molto diversa: il potenziale d'azione nel nervo e nel muscolo dura intorno a 1 o 2 millesimi di secondo mentre tutte le decine di cicli di ponti trasversi che corrispondono a una scossa durano ca 100 millesimi di secondo ovvero 50-100 volte di più.

Come già sappiano la frequenza dei potenziali d'azione è condizionata dal periodo refrattario, e il periodo refrattario assoluto che condiziona la frequenza dei potenziali d'azione permette la generazione di un nuovo potenziale d'azione nel corpo cellulare, nella terminazione a contatto con il muscolo, a frequenze che possono arrivare fino a mille al secondo. (Mille al secondo è effettivamente il limite della frequenza di scarica di fibre motorie che arrivano nel motoneurone, poi anche i motoneuroni possono avere frequenze di scarica molto elevate).

(SLIDE 39)

Possono quindi nascere potenziali d'azione mentre l'evento meccanico, la contrazione, è ancora in corso (come vediamo qua in figura).

Arriviamo cosi a descrivere l'effetto biomeccanico che si definisce **relazione frequenza-tensione** (frequenza dell'attività elettrica – tensione dell'attività meccanica).

Per comodità immaginiamo una situazione di laboratorio in cui l'elettrodo è a diretto contatto col muscolo o una fibra nervosa. Decidiamo noi la frequenza e diamo uno stimolo e quindi facciamo nascere un potenziale d'azione a intervalli più lunghi della durata della contrazione.

Figura Tension a

La tensione qua rappresentata come evento meccanico in figura ha una durata di ca 150 ms e quindi diamo uno stimolo ogni 200 ms (compreso tra S_2-S_3 nella graffa).

La graffa rossa indica a quale frequenza corrisponde ovvero in questo caso a 5Hz.

NdR: la frequenza si misura in Herz.

1Hz=1/s quindi in questo caso

Frequenza stimolo = 1/200ms = 1/0,2s = 5Hz

Figura Tension b

Se aumentiamo la frequenza, per esempio 1 stimolo ogni 100 ms e quindi aumentiamo la frequenza a 10 Hz, S_1 e S_2 son alla stessa distanza temporale di prima, ma S_3 arriva prima che l'effetto di S_2 sia ancora finito.

Avviene quindi una **sommazione** della forza o tensione della fibra del muscolo che stiamo registrando.

Figura Tension c

Se poi aumentiamo ancora ad esempio a 20-50 Hz la sommazione ovvero l'effetto di forza aumenta ancora.

Quindi facciamo nascere una nuova contrazione mentre la precedente non è ancora finita.

In questo caso riportato siamo in una situazione isometrica.

(SLIDE 40)

Un vecchio esperimento è stato fatto iniettando un tracciante, l'eporina, nella fibra muscolare e vedendo cosa succedeva durante la simulazione di una contrazione isometrica.

Questa proteina (l'eporina) ha la capacità di legare reversibilmente e molto rapidamente il Ca^{2+} e diventa luminescente quando lo lega.

Se registriamo attraverso una lente o un fotomoltiplicatore su un oscilloscopio l'effetto di corrente di questo legame eporina-calcio abbiamo un tracciato come in figura 2.7 (valore di riferimento in micro ampere).

Vediamo che ci sono delle variazioni di corrente legate alla trasduzione di questo legame cel calcio con l'eporina che oscillano alla stessa frequenza del potenziale d'azione di quando usiamo una frequenza bassa, ovvero esattamente quei 5 Hz di cui sopra.

Se aumentiamo la frequenza ad esempio a 10 Hz vediamo che il tracciaro dell'oscillazione della corrente, che corrisponde alla luminescenza, va su e giù non ritorna alla base ovvero allo zero.

E allo stesso modo se misuriamo la forza sviluppata (N/cm^2) ha delle increspature ma non torna a zero come invece tornava a frequenza bassa.

Se arriviamo a frequenze più alte, già per esempio a 20 Hz si ottiene uno sviluppo di forza costante (tetano fisiologico) che corrisponde ad un andamento quasi costante dell'emissione di luce (a 50 Hz diventa proprio costante).

Quindi la relazione frequenza – tensione, tale per cui se aumentando la frequenza delle eccitazioni aumenta la tensione sviluppata, si spiega col fatto che la concentrazione di Ca^{2+} rimane elevata tra uno stimolo e l'altro. Questa condizione fa partire i filamenti da uno stato di già notevole avvicinamento delle linee Z al centro del sarcomero su cui poi si può ancora aumentare l'effetto.

(SLIDE 41)

Se poi in realtà parliamo della singola fibra e del muscolo intero questo mette in gioco anche gli elementi non contratti.

Gli elementi non contrattili infatti (in parallelo nella singola fibra, in serie e in parallelo nell'intero muscolo) sono già in tensione.

Quindi son già **2 le cause di aumento forza sviluppata in seguito ad aumento di frequenza**:

1. **Il calcio che rimane a concentrazione elevata perché la pompa non riesce a riassorbirlo nel reticolo;**
2. **gli elementi non contrattili si trovano già in tensione (linee Z e titina nella singola fibra, linee Z, titina e anche tendini nel muscolo intero).**

(SLIDE 42)

RELAZIONEFREQUENZA-TENSIONE

Il dato quantitativo in più è il passaggio dalla singola scossa (twitch) al tetano non fuso (infuse) ovvero a quella situazione di linea con increspature, per poi passare al tetano fuso (fused) dove si ha linea continua.

Si fa quindi un ulteriore distinzione tra i due tetani di livello fisiologico:

- **TETANO NON FUSO** in cui la contrazione è protratta ma oscilla e

- **TETANO FUSO** in cui la contrazione è mantenuta.

Nella scala delle ordinate vediamo la tensione relativa con unità di misura per cui fatta a 1 la tensione sviluppata dalla scossa singola in una fibra o in un muscolo, fibra o muscolo sviluppa una tensione o forza che è triplicata nel tetano fuso.

Nel tetano si ha quindi un vantaggio in termini di forza sviluppata, ma non di spesa energetica che di fatto sarà la stessa.

Se si può avere un risparmio energetico questo si può avere solo nella componente della pompa del calcio che lavora un po' meno in quanto il calcio non viene riassorbito.

La spesa energetica per il recupero del calcio è infatti una componente considerevole della spesa energetica totale. Bisogna infatti ricordare che l'ATP viene consumato sia per l'attività ciclica delle teste della miosina, ma anche per la pompa del calcio che deve riportare il calcio nel reticolo.

(SLIDE 43)

RELAZIONE LUNGHEZZA-TENSIONE

Qui vediamo un argomento aggiuntivo, molto diverso, ma che fa comunque parte di questi aspetti biomeccanici e che verrà trattato anche quando parleremo del muscolo cardiaco.

Avevamo già accennato al fatto che nel muscolo cardiaco il potenziale d'azione dura molto, quasi quanto la contrazione (200-300 ms invece che 1ms), di conseguenza il periodo refrattario è cosi lungo che ad ogni evento elettrico corrisponde un evento meccanico singolo per cui non ci può essere tetano.

E' proprio questa la differenza fondamentale tra eventi elettrici e meccanici nel muscolo scheletrico dove è possibile la sommazione e quindi tetanizzazione e il cuore che invece è garantito dalla tetanizzazione da questo meccanismo elementare che fa si che il cuore non possa rimanere contratto altrimenti non funziona più come una pompa (*rivedremo quando tratteremo il muscolo cardiaco).*

La relazione lunghezza-tensione dice che la tensione sviluppata dipende dalla lunghezza di riposo, prima della stimolazione.

In ogni punto di questa curva (*vedi figura nella slide)* considerate la lunghezza del muscolo all'inizio della contrazione, prima della stimolazione.

In ordinata invece abbiamo la percentuale di massima tensione o forza sviluppabile in una contrazione isometrica (quindi senza spostamento del carico e senza cambiamento di lunghezza).

Si vede quindi, guardando innanzitutto il centro, che al 100 % di forza corrisponde il 100% di lunghezza ovvero un muscolo per contrarsi al meglio deve partire dalla lunghezza di riposo.

Se il muscolo è già parzialmente contratto (*e quindi più corto*), ad esempio all' 80% di lunghezza, sviluppa meno forza; al 60% non ne sviluppa nemmeno più.

Al contrario se il muscolo è stirato da fattori o forze esterne, (*quindi più lungo)* la forza che si sviluppa diminuisce fino ad arrivare a zero a ca il 160% di lunghezza: quando è vicino al doppio della sua lunghezza a riposo, il muscolo non ce la fa più a sviluppare forza.

Il motivo è semplice, come vedete negli inserti: quando il muscolo è a una lunghezza minima ci sarà la completa interdigitazione dei filamenti per cui più di tanto non possono fare; mentre viceversa quando un muscolo è allungato finisce che non c'è più possibilità di interazione tra i filamenti: se questi non si ingranano infatti le teste della miosina non possono più attaccarsi all'actina.

(Questo spiega anche situazioni della vita quotidiana, ad esempio perché si pedala male se il sella è troppo in basso perché non si ha completa completa distensione dei muscoli nella fase di allungamento della pedalata, e quindi è meglio arrivare a un allungamento totale della gamba prima di sviluppare la forza successiva).

Più complicato è capire perché la situazione nel cuore funziona in modo molto diverso, ma ne parleremo prossimamente.

(SLIDE 44)

ENERGETICA MUSCOLARE

Nel muscolo ci sono **3 sorgenti di ATP** di cui due sono le stesse degli altri organi, una è specifica del muscolo.

Vedi figura

La sorgente più specifica è la **creatin-fosfato (1)** che contiene un gruppo fosfato legato da un legame alta energia e che funziona da deposito, ovvero la quantità presente di questa sostanza è mediamente costante in diversi tipi di fibre muscolari. Per questo motivo la cosa più comoda per il muscolo, da quando si è evoluto dal punto vista biochimico, è che all'inizio della contrazione l'ATP venga preso da lì, ovvero la creatina fosfato cede fosfato ad alta energia all'ADP e si crea A9.TP.

Le altre due sorgenti di ATP sono la **fosforilazione ossidativa (2) e la glicolisi anaerobia (3).**

Di queste (di cui sapete già) vediamo rapidamente vantaggi e svantaggi:

La **glicolisi è anaerobia** e quindi non richiede ossigeno per cui ha una resa rapida.
Richiede pochi passaggi ma ha una resa molto piccola: 2 moli di ATP per mole di glucosio consumata..

Inoltre essendo in condizione di anaerobiosi si forma acido lattico: questo fa sì che si abbassi il pH. L'abbassamento a un certo punto diventa incompatibile con gli stessi fenomeni contrattili, per cui la glicolisi anaerobia non è un procedimento che si possa usare a lungo per creare energia.

Come poi sapete l'acido lattico viene convertito in acido piruvico in diversi tessuti e in particolare nel cuore (Ciclo di Cory) che viene poi immesso nel Ciclo di Krebs.

La **fosforilazione ossidativa** ha invece tutta quella serie di passaggi del ciclo di Krebs e poi della catena di elettroni, però ha una resa di ca 10 volte più elevata: 36 moli di ATP per mole di glucosio che viene consumata.

Questa ovviamente richiede ossigeno.

Nella figura il numero (1) ovvero la creatin-fosfato ha anche un valore cronologico, ovvero di fatto la creatina-fosfato è la prima sorgente di ATP utilizzata per la contrazione dato che è maggiormente concentrata rispetto all'ATP.

Invece i numeri (2) e (3) riferiti a fosforilazione ossidativa e glicolisi anaerobia non hanno una vera e proprio valore cronologico: ovvero il passaggio da (2) a (3) avviene quando c'è molta richiesta energetica e pressione nel tempo (cioè fretta).

Questo è misurabile nella misura in cui il consumo di ATP (o di Ossigeno e quindi di ATP sviluppato da fosforilazione ossidativa) supera ca i 2/3 del massimo, ovvero quando siamo al 65-70% c'è un meccanismo automatico dentro alla cellula che fa passare l'ottenimento di ATP dalla fosforilazione ossidativa alla glicolisi.

Si passa quindi dall'uno all'altro in funzione del consumo massimale.

(SLIDE 45)

D'altra parte bisogna ricordare che la glicolisi come già detto non può essere sfruttata a lungo: dipende da quanto glicogeno c'è e da quanto acido lattico si accumula.

Durante la glicolisi infatti si contrae un **debito di ossigeno.**

Poiché durante la fase di consumo di glicogeno (che viene portato ad acido lattico) non si consuma o si consuma molto meno ossigeno, poi l'aumento del consumo di ossigeno (*fase di contrazione del debito - NdR)* non avviene a onda quadra cioè improvvisamente, ma progressivamente e, come vedete in figura, è rappresentato in ascissa da una curva.

Allo stesso modo la discesa non è improvvisa, ma graduale (*fase di pagamento del debito – NdR).*

Quindi si dice che si contrae un debito di ossigeno quando se ne consuma meno rispetto a quanto sarebbe consumato con una attività ossidativa e questo debito viene poi saldato nella fase di riposo.

(All'inizio della fase di riposo infatti anche se uno smette la contrazione comunque consuma un po' di ossigeno).

In realtà il debito di ossigeno non è dovuto solo alla produzione di acido lattico, ma anche al consumo della creatina-fosfato. Quindi si possono distinguere due fasi:

1. fase in cui c'è debito di ossigeno, ma non c'è aumento di acido lattico che corrisponde alla fase di spesa della creatin-fosfato e suo ripagamento: **debito di ossigeno alattico;**
2. fase di debito di ossigeno e suo pagamento, ma in presenza di latticemia aumentata: **debito di ossigeno lattico.**

(SLIDE 46)

Queste vie metaboliche sono presenti in tutte le fibre muscolari, in particolare il deposito di creatina- fosfato.

Quello che fa la differenza da un punto di vista metabolico e che porta ad una tipizzazione delle fibre a prevalenza glicolitica anaerobia o fosforilativa ossidativa è la concentrazione degli enzimi delle ripettive vie anaerobia o ossidativa.

Quindi ogni fibra muscolare ha entrambi i meccanismi, con una differente prevalenza, per cui esistono fibre dette glicolitiche o ossidative.

Le **fibre glicolitiche** (ovvero che utilizzano prevalentemente glicolisi) sono fibre:

- grandi
- che si mettono in attività quando c'è richiesta di molta forza subito
- più chiare, in quanto presentano meno capillari intorno
- dette anche **fibre bianche**

Le **fibre ossidative** (ovvero che utilizzano prevalentemente fosforilazione ossidativa) sono fibre:

- più piccole

- che sviluppano poca forza a lungo
- più scure in quanto hanno più capillari intorno e hanno all'interno la mioglobina (proteina pigmentata analoga all'emoglobina che ha funzione di trasporto intracellulare di ossigeno)
- più ricche di mitocondri
- dette anche **fibre rosse**

Qua nella figura la evidenziazione in bianco e nero avviene mediante la messa in evidenza con colorazione specifica per gli enzimi glicolitici o ossidativi.

(SLIDE 48)

Un'ulteriore distinzione si può fare in base alla velocità di contrazione, si parla quindi di:

1. **fibre rapide**
2. **fibre lente**

Nell'uomo di fatto le fibre glicolitiche sono sempre rapide.

E qui non bisogna far confusione perché la classica sovrapposizione tra rapide e glicolitiche può trarre in inganno.

Se facciamo una colorazione in sezioni seriate per lo stesso muscolo (per cui vediamo le stesse cellule di traverso a livelli diversi) e si usa una tecnica di colorazione che metta in evidenza le fibre lente si colora un certo gruppo, come vediamo in figura.

Se invece coloriamo le fibre ossidative con colorazione che marca ad esempio la succinico deidrogenasi si mette in evidenza un altro gruppetto in cui vediamo una certa corrispondenza, ma non totale.

Per cui vediamo che **non tutte le lente sono ossidative, ovvero esistono anche ossidative rapide**.

(Ricordiamo che qui coloriamo con colorazioni specifiche per gli isoenzimi ad attività ATP-asica delle teste della miosina, non coloriamo enzimi del ciclo di Krebs o della fosforilazione ossidativa.)

(SLIDE 48)

Abbiamo distinto in questo modo sia la produzione di energia (glicolitiche/ossidative) sia il consumo di energia (rapide-lente) ovvero l'attività della miosina atp-asica lenta o rapida della miosina.

Questi due aspetti sono separati e danno luogo alla classificazione attuale nei 4 tipi, che nell'uomo si riducono a 3:

1. **fibre glicolitiche rapide**
2. **fibre ossidative lente**
3. **fibre ossidative rapide**

Ricordiamo che nelle altre specie (nell'uomo no) esistono anche le **fibre glicolitiche lente (4 tipo)**.

In questa tabella dove sono riassunte le caratteristiche è riportata anche la precedente classificazione, prima che venissero distinte le 4 tipologie, che vedeva la distinzione in:

gruppo I : fibre lente ossidative

gruppo II A: fibre rapide ossidative

gruppo II B: fibre rapide glicolitiche.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 30/10/2012

Lezione di Fisiologia I e Biofisica del 30/10/2012

Sbobinatore: Alessandro Gavras

Revisore: Nicola Spadoni

TIPIZZAZIONE DELLE FIBRE MUSCOLARI

Riprendendo il discorso iniziato nella lezione precedente, continuiamo a descrivere la tipizzazione delle fibre del muscolo striato scheletrico. Essa si basa di fatto su due modalità di produzione e di consumo del substrato energetico che è l'ATP. L'ATP è in ogni caso la fonte energetica ed è ricavata o per **transfosforilazione** del fosfato (*dalla fosfocreatina all' ATP*[*Ndr*]) o attraverso attività biochimiche anaerobie, come la **glicolisi**, o infine dalla fonte che necessita di più tempo ma più redditizia cioè la **fosforilazione ossidativa**. Basandosi su due aspetti, produzione e consumo, ciascuno dei quali dà luogo a due criteri indipendenti, si hanno potenzialmente 4 tipi di fibre, anche se di fatto nella nostra specie e più in generale nei mammiferi sono presenti tre tipi di fibre e cioè fibre glicolitiche che sono solo rapide, fibre ossidative rapide e fibre ossidative lente.

Il primo tipo (**I,** cioè le fibre ossidative lente) vengono anche dette **SR**, cioè slow resistant o **SO**, cioè slow oxidative. Esse hanno come sorgente primaria di ATP la fosforilazione ossidativa, di conseguenza presentano molti mitocondri, capillari e mioglobina, hanno attività glicolitica bassa e il contenuto di glicogeno è basso. L'affaticamento è lento. L'attività dell'ATPasi miosinica è bassa e questo spiega perché le fibre e la contrazione sono lente. Il diametro delle fibre è piccolo.

Concetto: ogni motoneurone diverge a numerose fibre costituendo in questo modo una unità motoria, per cui fibre lente ossidative costituiscono, insieme a un motoneurone, unità motorie piccole che sono innervate da una fibra nervosa piccola;questa viene a sua volta da una cellula relativamente piccola.

Il secondo tipo di fibre è detto **IIa (II** vuol dire veloce e **a** è il sottogruppo delle veloci ossidative) o **fr** cioè fast resistant. L'attività di approvvigionamento dell'ATP avviene attraverso fosforilazione ossidativa, hanno molti capillari, mitocondri e mioglobina. La quantità di attività glicolitica, di glicogeno e il tasso di affaticamento sono intermedi. Un'attività miosinica elevata spiega il perché sono fibre rapide. Presentano un diametro intermedio e la grandezza dell' unità motoria (cioè il numero di fibre muscolari innervate da ciascun motoneurone) è intermedia per dimensioni. Il motoneurone è a sua volta intermedio per dimensioni.

Il terzo tipo di fibre è detto **II b** o **ff** (veloci glicolitiche)**,** cioè fast e fatiguing e ha come sorgente primaria, non esclusiva ma prevalente dell'approvvigionamento metabolico di ATP, la glicolisi anaerobia. Presenta scarso contenuto di mioglobina e ciò provoca la conseguenza macroscopica che le fibre siano più pallide, più bianche rispetto a quelle rosse delle altre due categorie. L'attività glicolitica è alta come l'affaticamento perché hanno un metabolismo prevalentemente anaerobio e il glucosio si consuma prima dei substrati che vanno nella fosforilazione ossidativa. Inoltre c'è produzione di acido lattico, che abbassa il pH fino ad un livello che diventa incompatibile con l'attività contrattile. L'ATPasi ha un'attività elevata e la contrazione di conseguenza è rapida. Le fibre sono grandi, fanno parte di unità motorie grandi e sono governate da motoneuroni grandi.

L'unità motoria è l'insieme di un motoneurone e di tutte le fibre muscolari che controlla. Da ogni motoneurone il potenziale d'azione, che nasce più probabilmente nel cono d'origine, si trasmette invariabilmente a tutte le fibre muscolari sulle quali diverge con diverse giunzioni neuromuscolari, una per ogni fibra muscolare. Le unità motorie non sono separate tra loro, ma mescolate; questo è importante per muscoli che hanno una durata di attività protratta (tonica). In questa attività infatti non è detto che tutto il muscolo sia contemporaneamente contratto. Si possono alternare unità motorie diverse, la funzione contrattile è mantenuta da fibre diverse in tempi diversi. *[cfr Slide 49]*

L'unità contrattile morfologica è il sarcomero, ma l'unità contrattile in vivo, cioè l'unità contrattile funzionale nell'individuo è l'unità motoria. Cioè in vivo nessuno di noi riesce ad attivare una fibra di un'unità motoria, essa si contrae sempre tutta insieme tranne in casi patologici.

Corrispondenza tra caratteristiche delle diverse fibre muscolari, unità motorie e cellule nervose che comandano queste diverse unità*[cfr Slide 50]*

Le unità motorie più grandi sono controllate da motoneuroni più grandi e sono prevalentemente glicolitiche. Le cellule più grandi richiedono una depolarizzazione maggiore per arrivare alla soglia, cioè richiedono una quantità di corrente maggiore per realizzare la depolarizzazione che le porta a soglia (per il rapporto inverso che c'è tra resistenza e variazione di voltaggio). Quindi le cellule più grandi, con una maggiore resistenza d'ingresso, sono meno eccitabili e le cellule più piccole sono più eccitabili.

Proprietà: gli assoni e le cellule di grosse unità motorie sono anch'essi grandi, hanno una conduzione più rapida e sono meno eccitabili, mentre gli assoni di unità motrici piccole sono piccoli, a conduzione lenta e relativamente eccitabili. Bisogna però ricordarsi che la stragrande maggioranza del muscolo è innervata dai motoneuroni alfa, con fibre grandi (a parte le fibre γ che innervano i fasci fibromuscolari). Quindi bisogna stare attenti perché sono assoni grossi e piccoli ma tutti relativamente alla classe delle fibre Aα.

Le fibre muscolari sono relativamente tante nelle grosse unità motrici e sono di tipo **II**, cioè rapide. Sono invece meno numerose e di tipo **I**, cioè lente e ossidative, nelle piccole unità motrici.

Infine riguardo la funzione vediamo che già a livello periferico, tra motoneurone e unità motoria, l'organizzazione dei rapporti tra motoneuroni e fibre muscolari dà luogo a differenze che poi sono utili nel movimento organizzato volontariamente. I diversi livelli di controllo sfruttano l'unità motoria che già contiene in se automatismi utili nel movimento volontario. Questo lo vediamo nel fatto che i motoneuroni grandi che controllano grandi unità motrici sono reclutati raramente nelle contrazioni sostenute (fasiche), mentre le unità motorie piccole sono reclutate per prime e frequentemente. [*modulabilità della contrazione dipendente dall'eccitabilità neuronale e indipendente dalla frequenza di scarica.Ndr*]

Riassumendo

Tipica domanda che uno può porre all'esame: quali sono i fattori che determinano la tensione sviluppata dal muscolo ?

FATTORI CHE DETERMINANO LA TENSIONE SVILUPPATA DAL MUSCOLO:

1) TENSIONE SVILUPPATA DA OGNI FIBRA

A. Frequenza dei potenziali d'azione (relazione frequenza- tensione)

B. Lunghezza della fibra (relazione lunghezza-tensione)

C. Diametro della fibra

D. Affaticamento

2) NUMERO DI FIBRE ATTIVE

A. Numero di fibre per unità motoria

B. Numero di unità motorie attive (reclutamento)

Il punto uno vale per ciascuna fibra però in vivo si esercita nell'insieme delle fibre di un'unità motoria.

Per lunghezza della fibra si intende la lunghezza a riposo prima della contrazione.

Il diametro della fibra: la forza sviluppata è mediamente la stessa per un'unità di superficie di una fibra, però se è più grande sviluppa più forza.

L'affaticamento è nell'individuo una sensazione oltre che uno stato del muscolo. Ora guardando l'affaticamento del muscolo, cioè di muscoli diversi di un individuo che abbia la stessa motivazione (gli diamo la stessa cifra per fare un certo esercizio e misuriamo la risposta dei suoi muscoli), vediamo che se la misura è una misura di forza sviluppata a contrazione protratta, cioè la tensione tetanica ($kg*cm^3$ normalizzati per la superficie del muscolo), allora abbiamo che nel tempo si riduce la forza sviluppata.

Unità motorie di tipo I sono ancora attive quasi come all'inizio, mentre unità di tipo II smettono di sviluppare forza. La conseguenza è che nel muscolo intero si vede una media tra le attività dei due tipi di fibre. Inoltre si può scomporre tra i IIA e IIB dove si nota che le fibre ossidative sono più resistenti.

Riguardo invece al secondo punto il numero di fibre attive dipende dal numero di fibre per un'unità motoria. Se in un muscolo ci sono unità motorie con più fibre allora svilupperà più forza ovviamente e non tutte le unità motorie sono attive contemporaneamente.

RECLUTAMENTO DELL'UNITÀ MOTORIA

Slide 58

In particolare ci interessa come inizia il movimento e questo ci dà modo di parlare di **reclutamento dell'unità motoria,** che è strettamente collegato con l'eccitabilità neuronale. In un muscolo si hanno diverse situazioni, cioè un muscolo può essere prevalentemente glicolitico, prevalentemente ossidativo oppure misto. Ci sono differenze anatomiche (per esempio nel tricipite della sura il soleo è un muscolo prevalentemente ossidativo mentre i gemelli sono prevalentemente glicolitici), la maggior parte dei muscoli sono prevalentemente di un tipo o misti ed è difficile trovare muscoli di un tipo unico. È importante ricordare che <u>l'unità motoria ha fibre muscolari tutte dello stesso tipo</u>. Durante la contrazione vengono via via reclutate unità motorie diverse ciascuna delle quali corrisponde a fibre muscolari tutte dello stesso tipo.

In conseguenza del fatto che le cellule nervose più piccole sono relativamente più eccitabili, i motoneuroni che controllano unità motorie più piccole vengono reclutati per primi da impulsi discendenti. Questo vuol dire che in un muscolo medio che contiene unità motorie ossidative lente-rapide e glicolitiche, le unità motorie più piccole vengono messe in azione per prime, poi le

intermedie e poi le glicolitiche veloci. Le prime siccome sono ossidative continuano a essere attive nel tempo. Tutto ciò consente di far attivare per prime le fibre che durano di più e che sviluppano meno forza, le altre a seguire in scala. <u>Questo meccanismo già consente la graduazione della forza</u>. Un movimento non inizia con tanta forza e poi si riduce, comincia con poca forza e poi aumenta.

L'esperimento originale su cui è stata costruita questa generalizzazione è quello di Henneman, quindi questo ordine di reclutamento si può anche chiamare principio di Henneman. Lentamente il numero di unità reclutate diminuisce e il livello medio di forza per ciascuna unità aumenta. Più unità motorie sviluppano poca forza e alla fine poche unità motorie sviluppano tanta forza. *[cfr Slide 59]*

RAPPORTI TROFICI TRA NERVO E MUSCOLO

Slide 60

Sono rapporti che riguardano la differenziazione del muscolo in tipi diversi e che riguardano il mantenimento di questa differenziazione. Esistono influenze del nervo sul muscolo che determinano differenze nei diversi muscoli e che quasi certamente dipendono dall'attività elettrica mediata dall'acetilcolina. Prima dell'innervazione, cioè nello sviluppo prima della nascita, i recettori per l'acetilcolina sono diffusi, mentre nel muscolo adulto si trovano solo nella placca motrice.

Le fibre prima della nascita sono tutte di tipo I e quando arriva il terminale si differenziano, diventano cioè di gruppo I, IIA e IIB. Quando viene raggiunta dal terminale nervoso la fibra muscolare dà luogo a un raggruppamento dei recettori per l'ACh nella placca motrice.

La crescita delle fibre muscolari avviene per ipertrofia. Anche l'allenamento, come la crescita, comporta un aumento del volume del muscolo, ma il numero totale delle fibre muscolari cambia di poco. **Il fenomeno prevalente è l'ipertrofia rispetto all'iperplasia.**

Molti esperimenti hanno studiato i rapporti che legano un nervo al muscolo. Sono stati studiati con manipolazioni drastiche, cioè tagliando il nervo nell'adulto o tagliando le terminazioni e impedendo che ricrescessero. Si aveva allora uno **sdifferenziamento**, cioè i recettori dell'acetilcolina tornavano a essere diffusi invece di essere raggruppati nella placca motrice e c'erano fenomeni di sdifferenziamento anche nel tipo di fibre; le fibre di un muscolo rapido tornavano a essere di tipo I. Questo perché si ha atrofia delle fibre di tipo due una volta che non sono più innervate e quelle che non si atrofizzano si sdifferenziano tornando alla situazione che si ha prima della nascita.

Ci sono due fenomeni importanti che sono intermedi sia per gravità sia per decorso temporale rispetto alla denervazione e all'atrofia. Se le fibre di un nervo motorio sono sezionate o se un motoneurone è danneggiato a distanza di tempo si possono vedere fenomeni di **fascicolazione** e **fibrillazione**. La <u>fascicolazione è un fenomeno parafisiologico</u> (cioè quasi normale): è la situazione in cui una o più unità motorie sono eccitate spontaneamente. Quando c'è un qualche motivo di sofferenza del corpo cellulare del motoneurone o della fibra che arriva all'unità motoria allora qui può nascere spontaneamente il potenziale d'azione. Parafisiologico perché la contrazione si realizza a carico dell'unità motoria completa; è solo segno di una particolare eccitabilità del motoneurone. La <u>fibrillazione è un fenomeno patologico</u>, perché è la <u>contrazione parcellare dell'unità motoria</u>, cioè di singole fibre all'interno dell'unità motoria stessa. La fibrillazione più nota è la fibrillazione atriale o la fibrillazione ventricolare (quest'ultima non è compatibile con la vita). Nel muscolo striato scheletrico la fibrillazione è un fenomeno patologico perché esprime il danno di una singola o più unità motorie, normalmente non si vede e per registrarla occorrono elettrodi.

Altri esperimenti hanno provato a scambiare il tipo di nervi che vanno a muscoli lenti e muscoli rapidi, questo si chiama **reinnervazione crociata**. La tendenza prevalente è allo sdifferenziamento, ed è apparso più facile rallentare un muscolo rapido e farlo diventare lento che il contrario.

Anche la stimolazione elettrica protratta può far variare le proprietà del muscolo, prevalentemente avviene un rallentamento del muscolo rapido.

Infine per quanto riguarda l'esercizio si vede come detto prima un fenomeno soprattutto di ipertrofia. Non è ancora chiaro se i cambiamenti in seguito a esercizio riguardano solo il muscolo esercitato o anche altri (se fosse vero che i muscoli non esercitati si modificano verrebbe dimostrata l'esistenza di un fattore circolante). Ci sono poi differenze individuali importanti nella quantità di fibre ossidative rispetto alle fibre glicolitiche.

CARDIOCIRCOLATORIO

Slide 1

La parte liquida del sangue, il plasma, è il venti per cento di tutto il liquido extracellulare. Il plasma ha la stessa composizione idroelettrolitica del resto del liquido interstiziale.

Slide 2

[Precisazioni sul colore del sangue e sulla differenza tra sangue arterioso e venoso, arterie e vene (es. arterie polmonari e vene polmonari)]

Slide 3

Il doppio circolo sanguigno ha contemporaneamente un duplice aspetto nel senso che si può considerare allo stesso tempo un circolo in serie e uno in parallelo. Il cuore contemporaneamente, battito per battito, emette il sangue nei due circoli paralleli, in cui viene immessa tra l'altro la stessa quantità di sangue ad ogni battito. In serie perché se guardiamo il materiale circolante tutti i globuli rossi fanno il giro in serie dal punto di vista dei due circoli.

Se noi centrifughiamo il sangue in provetta c'è una separazione tra plasma e parte corpuscolata del sangue (il siero è plasma defibrinato). Questa separazione dà luogo a una misura che si chiama **ematocrito (HT).** L'ematocrito è il volume occupato dai globuli rossi sul volume totale del sangue. Si depositano anche i globuli bianchi e le piastrine in realtà, ma lasciandoli fuori si sbaglia di molto poco essendo essi molto minori di numero rispetto ai globuli rossi.

I globuli rossi sono 5 milioni su mm^3, i globuli bianchi sono 7000 e le piastrine 250000. La **formula leucocitaria** è la distribuzione percentuale dei leucociti. I leucociti polimorfonucleati sono distinti a seconda dell'affinità tintoriale, a seconda cioè che si colorino meglio con traccianti di tipo acido, basico o che si colorino abbastanza male con entrambi. Vi sono poi i monociti e i linfociti. *[cfr Slide 5]*

A dimostrazione che il plasma e il siero sono una parte del liquido extracellulare la concentrazione degli ioni è la stessa del resto del liquido extracellulare. *[cfr Slide 6]*

Vediamo come viene controllata la produzione dei globuli rossi nel midollo osseo ematopoietico, che nell'individuo adulto si limita allo sterno e a certe parti diafisarie delle ossa lunghe. C'è un controllo, cioè la produzione di eritrociti tende a rimanere

costante grazie a un monitoraggio svolto dal rene. Fattore più importante è una proteina prodotta dal rene che si chiama **eritropoietina**, essa stimola il midollo osseo a produrre eritrociti, aumentando la quantità di ossigeno portato al rene. *[cfr Slide 7]*

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 5/11/2012

Erica Invernizzi

Prof. Giancarlo Tassinari

05/11/2012

GENERALITÀ-CENNI SUL SANGUE

[*Slide 8*]

REGOLAZIONE DELLA PRODUZIONE DEI GLOBULI ROSSI

La produzione dei globuli rossi è regolata principalmente (anche se non esclusivamente) dall'**eritropoietina** (EPO), proteina prodotta principalmente dal **rene** in risposta ad abbassamenti di apporto di ossigeno in particolare a livello del rene stesso. Esso è infatti riccamente vascolarizzato e per questo probabilmente è stato scelto dall'evoluzione come stazione privilegiata per la registrazione delle variazioni della pressione parziale dell'ossigeno. L' EPO in circolo agisce sul midollo emopoietico ripristinando un livello di emoglobina sufficiente a ottimizzare l'apporto di ossigeno sia a livello renale che degli altri organi e apparati (riporta l'ossigeno a livelli normali, omeostatici)

[Slide 9]

La regolazione della produzione dei globuli rossi legata all'eritropoietina è in realtà molto più complessa e delicata e coinvolge un gran numero di altri **fattori e cofattori** (es: vitamine).

L'immagine mostra una panoramica di come attraverso l'alimentazione e la digestione si abbia l'approvvigionamento di :

- Proteine: essenziali per la sintesi della parte proteica "GLOBINA" delle catene dell'emoglobina
- Ferro
- Vit B6
- Vit B12
- Vit C
- Folati

L'assorbimento di Ferro e Vit B12 è molto importante per la regolazione fisiologica della produzione eritrocitica; essi sono infatti i due fattori (in senso generico) più importanti per la produzione dei globuli rossi, nonché quelli che danno luogo alle patologie più frequenti.

Nel midollo osseo le sostanze assorbite vengono ad esser messe insieme nell'emoglobina, all'interno degli eritrociti, che maturano e vanno in circolo dove svolgono le loro funzioni, quali scambio di ossigeno e anidride carbonica sia a livello polmonare che dei tessuti.

Dopo **100-120 giorni** dalla produzione (mediamente 110 gg) i globuli rossi vengono distrutti con un meccanismo di controllo delle resistenze osmotiche da parte di particolari strutture presenti essenzialmente a livello della milza. Ciò significa che, in situazione normali, ogni giorno circa l'1% delle cellule viene distrutto e rigenerato.

Ci sono tecniche tintoriali semplici che permettono di distinguere le cellule appena prodotte, dette **"RETICOLOCITI"** dagli eritrociti maturi, in quanto esse presentano ancora i mitocondri ed hanno una diversa affinità tintoriale.

Se in laboratorio, osservando uno striscio di sangue, si nota che la percentuale di reticolociti è nettamente superiore all'1%, ci si deve allarmare in quanto questo dato può essere indicativo di situazioni caratterizzate da un'aumentata distruzione di globuli rossi.

La distruzione fa sì che vengano rese nuovamente disponibili sostanze presenti all'interno del globulo rosso, come l'emoglobina, che rappresenta la quasi totalità del contenuto dell'eritrocita; esse vengono quindi depositate principalmente a livello epatico e riciclate (particolarmente il ferro).

Il **fegato** ha anche il compito di eliminare la parte non riciclabile dell'emoglobina, cioè l'Eme, che viene risolto in **pigmenti biliari**. Alla fine i **prodotti di degradazione dell'eme**, che costituiscono i pigmenti biliari, vengono escreti sia direttamente, attraverso le secrezioni biliari, nelle feci, sia indirettamente, attraverso il riassorbimento a cui la bile va incontro dopo essere stata secreta nell'intestino, con le urine. In gran parte quindi il colore di feci e urine è dovuto alla presenza dei residui dell'eme passati attraverso il fegato e diventati pigmenti biliari.

Tutto ciò viene controllato dall'eritropoietina che agisce a livello del midollo osseo. Per funzionare però correttamente sotto questo stimolo è necessario che vi sia un corretto apporto di sostanze fondamentali con la dieta; deficit alimentari provocano stati carenziali, con conseguente diminuzione di emoglobina circolante, ovvero anemia.

FERRO

Il ferro è bivalente (Fe^{2+}), quindi "ferroso". Se ne trova un atomo in ogni eme.

Ogni molecola di emoglobina è costituita da 4 globine (catene polipeptidiche) e 4 gruppi eme.

[Slide 10]

Nell'immagine è rappresentato uno dei quattro **gruppi eme**, con al centro il ferro bivalente e il legame attraverso un residuo di azoto con il polipeptide. L'eme è costituito da 4 gruppi pirrolo (ovvero da un gruppo "TETRAPIRROLICO") che sono quelli che vengono scomposti attraverso protoporfirine, andando a formare, dopo una serie di passaggi, la serie dei pigmenti biliari.

Il ferro quindi da una parte lega l'azoto e la catena polipeptidica, dall'altra una molecola di ossigeno, in rapporto 1:1, cioè 1 eme:1 ferro:1 molecola di ossigeno. Ciò permettere di fare dei calcoli stechiometrici precisi di quanto ossigeno viene trasportato per unità di emoglobina.

[Slide 11]

Il ferro è contenuto in forma libera circolante nel plasma in un quantitativo molto basso, circa 3 mg.

Una piccola quantità viene introdotta giornalmente con la dieta. Essa si combina con la grande quantità derivante dal riciclo dei costituenti degli eritrociti rimossi da milza e fegato, che tornano attraverso il circolo nel midollo osseo dove tali vengono reinglobati nei globuli rossi. Una quota viene perduta con

- Urine
- Desquamazione cellule cutanee
- Sudore
- Sangue mestruale
- Eventuali emorragie

Proprio per sopperire a queste perdite è necessaria l'assunzione con la dieta ferro.

Le carenze di ferro, dette anche "carenze marziali" (da Marte, simbolo della guerra e quindi del ferro), sono piuttosto frequenti e dovute spesso a diete inadeguate o a problemi di assorbimento.

MECCANISMO DI ASSORBIMENTO DEL FERRO

[Slide 12]

È un meccanismo molto complesso, per questo spesso va incontro a problemi, causando carenze da malassorbimento.

1) <u>RIDUZIONE</u>: Il ferro circolante è per la maggior parte trivalente o "FERRICO" (Fe^{3+}), quindi a livello delle cellule dell'intestino tenue prossimale (duodeno, digiuno), dove avviene la maggior parte dell'assorbimento, c'è subito bisogno di un enzima di superficie, una FERRO REDUTTASI, che da Fe^{3+} riduce a Fe^{2+}. Questa operazione viene favorita dall'arrivo di acidi a livello del tenue prossimale (ambiente riducente); quindi una normale secrezione gastrica di Acido Cloridrico o l'apporto di acidi con la dieta (Ac. Ascorbico equivalenti) favorisce questa prima tappa dell'assorbimento di ferro, che è la riduzione.

2) ASSORBIMENTO: dipende da un cotrasporto idrogeno-ferro ferroso (H^+/Fe^{2+}), attraverso la molecola DCT1 (divalent cation transporter 1), il quale fa entrare nella cellula intestinale ferro ferroso.

Per essere assorbito in circolo, quindi per passare attraverso la membrana basolaterale, il Fe^{2+} deve essere riconvertito in Fe^{3+}, c'è quindi bisogno di una FERRO OSSIDASI.

Il ferro a questo punto dentro la cellula del tenue si attacca ad una proteina legante il ferro, la MOBILFERRINA, e con essa viene traghettato alla membrana basolaterale a contatto con l'interstizio che permette l'ingresso nel circolo sanguigno.

Dalla mobilferrina il ferro passa ad un'altra proteina: IREG1 (Iron REGulated transporter 1), detta anche FERROPORTINA, la quale è legata alla proteina EFESTINA, contenente rame.

Questo complesso (Fe^{3+}-IREG1-EFESTINA) traghetta il ferro nell'interstizio, quindi nel capillare sanguigno. Nel sangue il Fe^{3+} è legato alla TRANSFERRINA.

Nel midollo per potersi legare all'eme il ferro deve ridursi nuovamente a Fe^{2+}.

L'eme è contenuto nei cibi carnei e nel sangue il ferro passa come tale, cioè ferroso: c'è infatti un trasportatore apposito per l'eme. Anche il Fe^{2+} contenuto nell'eme deve poi essere ossidato perché avvenga l'assorbimento.

3)DEPOSITO: L'APOFERRITINA è una proteina di deposito che diventa FERRITINA quando risulta legata al ferro. Particolarmente interessante per l'assorbimento.

Nel fenomeno di assorbimento, quando il livello di ferro è normale, la via che porta alla ferritina è chiusa, cioè il ferro non viene complessato dalla apoferritina.

[Slide 13]

SIDEREMIA BASSA: nel caso in cui vi siano riduzioni concentrazione ematica del ferro, quando cioè la SIDEREMIA è **bassa**, si lega poco ferro al recettore per la transferrina (proteina plasmatica circolante che lega il ferro) presente a livello della membrana basolaterale della cellula del tenue prossimale.

Questo recettore lega altrettanto poco la proteina IRP, la quale ha un effetto **inibitorio** sulla traduzione del materiale nucleico che a sua volta fa produrre il trasportatore; in altri termini la carenza di ferro stimola l'assorbimento perché sblocca (favorisce) la sintesi del DCT1 e dell'IREG1 (trasportatori del ferro), e riduce la sintesi dell'apoferritina (proteina di sequestro).

NB: KALIEMIA = concentrazione ematica di K+

NATRIEMIA= concentrazione ematica di Na+

[Slide 14]

SIDEREMIA ALTA: Quando invece la SIDEREMIA risulta essere **alta** (è il caso ad esempio di alcune patologie da accumulo di ferro quali l'emocromatosi o emosiderosi, causate spesso da eccessiva introduzione della sostanza con la dieta), si innesca un meccanismo di difesa dall'eccesso di ferro.

Il ferro si complessa con il recettore per la transferrina presente sulla membrana basolaterale, si complessa poi con IRP, il quale non funziona più: si blocca quindi lo stimolo alla sintesi delle proteine trasportatrici del ferro (sia luminale che basolaterale) e in più viene favorita la sintesi di apoferritina (perché viene rimossa l'inibizione che ne bloccava la produzione).

L'apoferritina lega quindi il ferro, diventando ferritina. La ferritina non libera più il ferro che lega ed esso non sarà quindi più disponibile.

Le cellule dei villi intestinali del tenue prossimale si riproducono a partire dalle profondità delle cripte del Lieberkuhn ed hanno un turn-over molto rapido, di circa 1-2 settimane, quindi il ferro sequestrato della ferritina verrà perduto con le feci grazie alla desquamazione.

Il meccanismo appena descritto agisce durante le prime fasi di maturazione degli enterociti , quando ancora sono nelle profondità delle cripte, prima che slittino verso la superficie; durante questa fase viene quindi stimolata la sintesi di apoferritina e inibita la sintesi dei trasportatori, in modo che quando le cellule arrivano a livello della superficie , esse siano pronte a sequestrare il ferro e ad eliminarlo quando finisce il loro ciclo vitale.

Viene coinvolta in questo complicato meccanismo di sequestro anche l'**EPCIDINA** (EP⇦③▪epatico,CIDINA ⇦③▪con potere antimicrobico), una sostanza prodotta dal fegato quasi considerabile ormone.

È stata scoperta nel 2000. Inizialmente era studiata come antibatterico attivo anche in vitro: si credeva fosse una sostanza prodotta dal fegato con funzione di ostacolare la crescita batterica.

Grazie a studi successivi si è compreso che essa funziona come inibitore di EFESTINA+IREG1. Ha quindi, <u>solo IN VIVO</u>, un effetto antibatterico legato alla sua azione sull'assorbimento del ferro: vi sono una serie di batteri che richiedono un quantitativo di ferro nel plasma elevato, quindi questa sostanza, inibendone l'assorbimento, crea un ambiente ostile alla loro crescita (se avesse di per sé un effetto antibatterico esso dovrebbe manifestarsi anche in vitro, in piastre di coltura).

[Slide 15]

LA VITAMINA B12, o CIANOCOBALAMINA, è un cofattore importante per le varie fasi di replicazione del DNA che avvengono durante la maturazione dei globuli rossi. È quindi importante che sia presente in quantitativi adeguati nel midollo osseo per garantire una normale emopoiesi.

Il suo assorbimento è piuttosto complicato. Ci possono essere ovviamente anche anemie dovute a carenze della vitamina B12 nella dieta.

MECCANISMO DI ASSORBIMENTO DELLA VITAMINA B12

Una volta ingerita essa viene complessata con proteine presenti nella saliva e nel succo gastrico, dette "PROTEINE R".

Nello stomaco avviene il passaggio fondamentale per il suo assorbimento che prevede il legame della vit. B12 con una glicoproteina detta <u>FATTORE INTRINSECO</u>. Quest'ultimo è prodotto dalle cellule ossintiche della ghiandole gastriche, le stesse cellule deputate anche alla secrezione di HCl. Il nome è legato al fatto che già oltre 100 anni fa ci si è resi conto che l'anemia perniciosa era dovuta alla combinata mancanza di un <u>FATTORE ESTRINSECO</u> (la vit. B12), e di un FATTORE INTRINSECO (glicoproteina, prodotta all'interno dell'organismo stesso). La somministrazione del solo fattore estrinseco non era sufficiente a far superare lo stato di anemia e lo stesso valeva per la somministrazione del solo fattore intrinseco; con questo tipo di terapia si riscontavano lo stesso quadro di carenza e gli stessi effetti clinici rilevati prima del trattamento (globuli rossi scarsi e con morfologia anomala, quindi anemia).

La sostanza endogena manca ad es. in situazioni di gastriti croniche atrofiche, un tempo molto frequenti, o a seguito di gastrectomia (tecnica molto adoperata nel passato come rimedio alle ulcere gastriche; successivamente la pratica è stata quasi abbandonata grazie allo sviluppo di nuovi farmaci inibitori delle pompe protoniche, che riducono le secrezioni acide, e alla scoperta che molte gastriti e ulcere gastriche sono legate alla presenza del batterio *Helicobacter Pylori*, e sono quindi curabili con antibiotici), con conseguente anemia perniciosa indipendentemente dall'apporto di vitmina B12.

La vitamina B12 è sottoposta ad un altro problema: essa è inizialmente complessata con le PROTEINE R, e perché possa legarsi al fattore intrinseco è necessario che una quota alta di essa sia liberata ad opera di enzimi proteolitici pancreatici. È quindi necessaria anche una normale secrezione enzimatica pancreatica per rendere disponibile e quindi accessibile la vitamina B12 al fattore intrinseco (difetti della secrezione pancreatica possono causare malassorbimento del fattore estrinseco).

[*Slides 16-19*]

ANEMIE

Col termine anemia ci si riferisce al quantitativo di EMOGLOBINA circolante, non di globuli rossi; ci possono infatti essere:

- ANEMIA MICROCITICA: globuli rossi molto numerosi ma molto piccoli ("microcitici") in situazioni di carenze di ferro;
- ANEMIA MEGALOBLASTICA: globuli rossi presenti in numero ridotto ma molto grandi e immaturi ("megaloblasti"), in caso di carenza di vitamina B12.

In entrambi i casi abbiamo una riduzione del quantitativo di emoglobina circolante, ma il numero di eritrociti circolanti è rispettivamente aumentato e ridotto rispetto ai valori normali.

I livelli di emoglobina circolante sono diversi nei due sessi:

- <u>MASCHIO</u>: 14g/100ml (differenza legata all'effetto anabolizzante del testosterone)

- FEMMINA: 12g/100ml

Quando l'emoglobina circolante si riduce sotto questi livelli si comincia a parlare di anemia.

CAUSE DI ANEMIA

1) Anemie da diminuita produzione di eritrociti o emoglobina

1. **Sindromi ipo/aplastiche del midollo**: primitive (origine spesso sconosciuta, idiopatiche) o secondarie (causate ad es. da irradiazione; se il midollo ematopoietico viene sottoposto a irradiazione,sia accidentale che terapeutica, si "sterilisce"e perde la propria capacità di produrre cellule)
2. **Sindromi disemocitopoietiche**: emopoiesi alterata da varie cause, tra cui carenza di Fe, vitamina B12, folati (importanti per la replicazione del DNA,deficit causano anemia simile a quella da carenza di Vit B12)

2) Anemie da aumentata distruzione di eritrociti: legata a sindromi emolitiche (varie patologie causano lisi della parete del globulo rosso). Distinguibili sindromi emolitiche:

1. **da difetto intraglobulare**:

- difetti enzimatici, da enzimi di membrana o interni (sferocitosi: difetto della G6PD dell'eritrocita; favismo)

- emoglobinopatie (anemia falciforme, cioè scambio del glutammato con la valina; talassemia o anemia mediterranea, dove due della quattro globine invece di essere β rimangono γ come nell'emoglobina fetale)

2. **da fattori extraglobulari**: aggressioni esterne, da incompatibilità trasfusionali (sistemi ABO, Rh)*

3) Anemie emorragiche

Le patologia emolitiche sono state in molti casi favorite da una spinta evolutiva a favore di geni recessivi in quanto danno protezione in ambienti malarici (es: favismo, anemia falciforme).

*SISTEMA ABO: AB: recettori universali; 0: donatori universali;

*SISTEMA Rh: incompatibilità legata al corredo genetico diverso materno e paterno, quindi si rischia la produzione durante la prima gravidanza di anticorpi che poi hanno effetto sulla seconda gravidanza. Oggi si rimedia somministrando al primo parto iniezioni di globuline complementari.

GRANDEZZE EMODINAMICHE

Il sistema cardiocircolatorio è un **doppio circolo**, considerato sia in serie che in parallelo:

IN PARALLELO: contemporaneamente viene spinto sangue nel piccolo e nel grande circolo

IN SERIE: dal punto di vista della singola porzione di sangue (o del singolo globulo rosso) essa fa tutto il giro serialmente

[Slides 21, 22]

Osservare la carta di afflusso: il sangue sistemico arriva tramite le due vene cave sup. e inf. all'atrio destro, passa attraverso la tricuspide nel ventricolo destro; da qui attraverso le semilunari nel tronco comune polmonare, quindi nelle due arterie polmonari, nella arteriole, nei capillari, quindi nella vene polmonari (arterie sono vasi in uscita dal cuore, vene vasi in ingresso; nel caso specifico del piccolo circolo però le arterie trasportano sangue venoso e la vene sangue arterioso); il sangue arterioso giunge quindi all'atrio sinistro, passa attraverso la mitrale nel ventricolo sinistro, da qui attraverso la semilunare aortica in aorta, quindi in arteriole, capillari, venule e vene sistemiche.

[Slide 23]

DISTRIBUZIONE VOLUMETRICA DEL SANGUE

Momento per momento la distribuzione volumetrica del sangue nel contenitore (costituito dai vasi e dal cuore) è tutt'altro che uniforme: non è metà e metà in piccolo e grande circolo; nel circolo polmonare, momento per momento, c'è circa il 12% del

sangue, nel <u>cuore</u> circa il 9%, nelle <u>arterie</u> l’11%, in <u>arteriole e capillari</u> il 7% e la stragrande maggioranza del sangue, circa Il 60-61%, si trova in <u>venule e vene</u>.

Nell’attività cardiaca comunque la stessa quantità di sangue viene messa in circolo dalla metà destra e sinistra del cuore nell’unità di tempo; battito per battito in realtà c’è una piccola differenza ma in un arco di tempo più lungo le due quantità, cioè quelle immesse in piccolo e grande circolo, sono uguali e sono di circa 5 litri al minuto

Si può quindi introdurre il concetto di **GETTATA CARDIACA** (o GITTATA): essa è mediamente, nell’individuo a riposo, pari a **5 litri al minuto** in ciascuno dei due sistemi in parallelo (5 L nel piccolo circolo e 5 L nel grande circolo). Il cuore quindi mette in circolo 10 litri al minuto.

[Slide 24]

FLUSSO SANGUIGNO AGLI ORGANI DEL GRANDE CIRCOLO IN CONDIZIONI DI RIPOSO

I 5 L medi per minuto del grande circolo hanno una distribuzione che non è proporzionale al volume dell’organo ma, in linea generale, alla sua attività.

La tabella mostrata nella slide si riferisce agli organi irrorati dal grande circolo. Non vengono quindi riportati i polmoni, i quali ricevono 5000 ml al minuto (il 100% della gittata del piccolo circolo).

- <u>CERVELLO</u>: riceve circa 650 ml/min, il 13% della GC, nonostante la sua percentuale in peso rispetto al peso totale dell’organismo considerato (uomo dal peso medio di 70-75 kg) sia pari al 2% (pesa circa 1 kg-1,5 kg)
- <u>CUORE</u>: riceve circa il 4% della GC, mentre il suo peso è pari allo 0,5% del totale
- <u>MUSCOLO SCHELETRICO</u>: l’apporto di sangue dipende molto dallo stato di attività dell’organo. A riposo ne riceve meno di quello che gli competerebbe per peso. La sua massa percentuale è pari a circa il 50% del totale e l’apporto di sangue è pari al 20% GC (circa 1 L)
- <u>CUTE</u>: ha un peso pari al 3%, ma riceve un quantitativo di sangue pari al 9-10% del totale. Grande importanza per la termoregolazione.
- <u>RENE</u>: è l’organo che ha la maggior sproporzione. Il flusso non dipende dal metabolismo dell’organo (come avviene per cuore e muscolo) ma al contrario l’afflusso ematico dipende da fattori extrarenali, e il metabolismo del rene è indotto dal quantitativo di sangue ricevuto. Ciò è legato alla sua funzione di filtrazione, riassorbimento e secrezione di quanto arriva col sangue.
- <u>ORGANI ADDOMINALI</u>: l’apporto varia nelle diverse fasi digestive. In generale riceve più sangue di quanto gli competerebbe.
- <u>RESTO</u>: comprende scheletro, varie frattaglie, ghiandole. Riceve poco sangue rispetto al peso percentuale

Quindi l’irrorazione è proporzionale all’attività e alla caratteristica funzionale dell’organo.

[Slides 25,26]

GRANDEZZE EMODINAMICHE

La GC, espressa come volume per minuto, è un flusso.

Si possono quindi fare delle considerazioni sulle tre grandezze emodinamiche che influenzano lo spostamento del liquido (sangue) nel contenitore (cuore e vasi):

1. **Flusso**
2. **Pressione**
3. **Resistenza**

<u>A parità di resistenza al flusso, il flusso dipende solo dalla differenza di pressione âˆ†P</u> (vale lo stesso tipo di ragionamento fatto per il voltaggio nella parte sulla membrana: quando si parla di voltaggio, si parla in realtà di una differenza di voltaggio; qui si parla di pressione come differenza di pressione tra due punti o tra esterno e interno; ogni punto del nostro organismo è sottoposto alla pressione atmosferica, variabile, quindi quando si parla ad es. di pressione intrapleurica o pressione del circolo si parla in realtà della differenza tra esse e la pressione esterna, oppure della âˆ†P tra due punti).

A parità di tutto, la pressione P_1 pari a 100 mmHg in un punto 1 e la pressione P_2 pari a 10 mmHg in un punto 2 danno un flusso di 10 ml/min. In questo caso ci sono delle variabili non espresse (flusso iniziale e resistenza iniziale). Ovvero, dato un certo flusso iniziale, data una certa resistenza iniziale, ad es. con una âˆ†P=90mmHg si avrà un flusso di 10ml/min.

Lo stesso flusso viene prodotto quando al punto 1 ho P_1=500mmhg e al punto 2 P_2=410mmhg; quello che conta è la âˆ†P = 90mmhg; quindi, a parità di altro, il flusso sarà lo stesso.

Il flusso è anche inversamente proporzionale alla resistenza. La seguente formula è di fatto l'**EQUAZIONE DI OHM** in una delle sue forme:

Φ = âˆ†P/R_{tot}

Il flusso di liquido (ematico), confrontando le due applicazioni della formula, equivale alla corrente, che è un flusso di cariche. In molti casi a questi due tipi di flusso si applicano gli stessi concetti.

Il flusso di liquido è direttamente proporzionale alla differenza di pressione come il flusso di cariche è direttamente proporzionale alla differenza di voltaggio, ed entrambi i flussi sono inversamente proporzionale alle resistenze.

L'analogia generale flusso-corrente, âˆ†pressione-âˆ†voltaggio e resistenze non è però completamente valida, vanno distinte le due situazioni.

Per il flusso di cariche bisogna considerare infatti anche ad es. la capacità di membrana.

Per il flusso di liquido, oltre all'equivalente della legge di Ohm, vanno considerate varie aggiunte, vari correttivi, che corrispondono all'enunciato noto come LEGGE DI HAGEN-POISEUILLE.

La resistenza, come in elettrologia del resto, dipende dalla lunghezza del condotto. Il flusso (mostrato sulle ordinate della figura nella slide 26) si riduce allontanandosi dall'origine perché trova una resistenza longitudinale.

Se si aumenta la resistenza, riducendo ad es. il raggio (senza considerare i correlati, es. quelli della legge di Bernoulli, secondo cui riducendo il raggio aumenta la velocità e diminuisce la pressione, che però poi non ritorna esattamente ai livelli iniziali, soprattutto in vasi reali, in quanto parte dell'energia viene dissipata), la pressione a valle del restringimento diminuisce e quindi di conseguenza diminuisce anche il flusso.

[Slides 26, 27]

La linea rossa della figura della slide 26 indica l'andamento del flusso (ma anche della pressione) che cambia con le resistenze a monte e a valle di un restringimento di raggio del condotto.

Una vasocostrizione, che corrisponde nell'organismo reale alla situazione di riduzione del raggio, provoca ipertensione (aumento di pressione) a monte del restringimento. A valle però il flusso diminuisce.

L'effetto della diminuzione di calibro di un segmento vasale è tale che a monte la pressione aumenta (il flusso no perché c'è una costrizione), ma essa diminuisce a valle. Quindi, in termini concreti, riferendosi all'organismo, una costrizione di un gran numero di arteriole darà ipertensione, perché la pressione che si considera è una pressione arteriosa, quindi a monte del restringimento, ma la pressione a valle è diminuita, quindi l'apporto di sangue agli organi sarà ridotto.

NB: in fisiologia, per definizione, col termine pressione si intende quella a monte: quando si parla di P ci si riferisce infatti alla PRESSIONE ARTERIOSA, che è quella che si misura con lo sfigmomanometro.

LEGGE DI OHM E LEGGE DI HAGEN-POISEUILLE

1. Flusso: Abbiamo appena considerato la legge di Ohm applicata ai fluidi : **Φ = âˆ†P/R**
2. Pressione: Dall'equazione precedente ricaviamo che : **âˆ†P = ΦxR**

La pressione è quindi uguale al prodotto del flusso (o gettata cardiaca) per la resistenza (quindi è sempre un riarrangiamento della legge di Ohm applicata al circolo; parallelismo con quanto già visto per quanto riguarda la maggior eccitabilità dei neuroni piccoli, dovuta alla loro maggior resistenza, che fa si che a parità di corrente venga provocata una âˆ†V maggiore).

3. Resistenza: Estrapolando dalla formula di Ohm la resistenza avremo che: **R = âˆ†P/Φ**

La resistenza è quindi direttamente proporzionale alla differenza di potenziale e inversamente proporzionale al flusso (o gettata cardiaca).

Negli stessi anni in cui venne definita la legge di Ohm separatamente **Poiseuille e Hagen** misero a punto un'altra definizione, basata su osservazioni empiriche:

Φ = (πr^{4}â^†P)/(8ηl)

Secondo questa definizione il flusso Φ (o GC o flusso attraverso due traguardi di un condotto) è direttamente proporzionale alla variazione di pressione â^†P (o di potenziale in caso di elettrologia) , la quale va però moltiplicata per π e per la quarta potenza del raggio r, ed è inversamente proporzionale a 8 volte la viscosità η (= difficoltà allo scorrimento prodotta dagli elementi corpuscolati) per la lunghezza “l” del condotto.

[slide 28]

Nella formula di Hagen-Poiseuille sopra riportata, differentemente dalla formula di Ohm, non figura la resistenza in quanto tale; essa si può però ricavare: dato come assunto che le formule di Hagen-Poiseuille e Ohm sono equivalenti, cioè risolte con le opportune variabili danno lo stesso risultato, riarrangiando gli elementi (mettendo a sistema le due equazioni) avremo:

Ohm: R=â^†P/Φ

Hagen-Poiseuille: viene ricavata da altre variabili, enucleabili dal contesto di circolo. Essa sarà quindi data da:

R = (ηl/r^4)(8/π).

Le diverse variabili espresse in quest’ultima relazione influenzano la resistenza:

Viscosità: aumenta a partire da situazioni di ematocrito normale (parte corpuscolata normalmente pari al 45%) andando verso situazioni di policitemia (aumenta all’aumentare del numero di particelle corpuscolate), e viceversa diminuisce in caso di anemia (diminuisce al diminuire del n. di particelle corpuscolate presenti). Proporzionalità diretta essendo al numeratore. È infatti più difficile mettere in movimento un gran numero di elementi corpuscolati.

Lunghezza del condotto: anche in questo caso c’è una relazione di proporzionalità diretta essendo al numeratore (*NdR*: il Prof. dice al denominatore ma appare chiaro dalla formula che è al numeratore). Se pensiamo al circolo intero, al termine della crescita essa non varia, risulta costante.

Raggio: influenza in maniera notevole la resistenza. Essendo al denominatore avremo una relazione di proporzionalità inversa, anche se non lineare ma proporzionale alla quarta potenza.

[slide 29]

Lunghezza e viscosità non cambiano **a breve termine**, momento per momento, quello che varia rapidamente è il **calibro** (diametro) dei vasi, grazie a fattori che determinano **vasocostrizione**/**vasodilatazione** sotto controllo automatico.

Ciò avrà grande importanza: ad esempio un vaso con un raggio pari alla metà di un altro avrà 16 volte più resistenza, e quindi un flusso pari ad 1/16 dell’altro, a parità di altri fattori. Basta un piccolo restringimento, che sia esso funzionale e reversibile o patologico e duraturo, a provocare notevoli differenze nella perfusione del tessuto.

Il contributo maggiore viene dai vasi di piccolo calibro, le arteriole, dotate di pareti ricche di muscolatura liscia; con la loro dilatazione/costrizione partecipano alla regolazione del flusso verso gli organi e lo ridistribuiscono a seconda delle necessità.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 6/11/2012

Kodo Alexis

CARATTERISTICHE DEI VASI SANGUIGNI

L’apparato circolatorio è costituito da un insieme di condotti variamente ramificati, i vasi sanguigni, i quali sono suddivisibili in arterie, capillari e vene.

- ARTERIE: Il cuore, organo muscolare, svolge una funzione di pompa ed è provvisto di un sistema di valvole atte a indirizzare in una direzione la corrente sanguigna; esso spinge con le sue contrazioni ritmiche il sangue nelle arterie. Le arterie sono impermeabili e quindi svolgono esclusivamente una funzione di trasporto per il sangue. Le loro pareti sono

organizzate in tre tonache concentriche: intima, media e avventizia. La tonaca intima è costituita dalle cellule endoteliali di rivestimento interno. La tonaca media è formata sostanzialmente dalle cellule muscolari lisce. La tonaca avventizia è costituita da fibroblasti e fibre collagene.

- CAPILLARI: I capillari sono esili canali interposti tra le diramazioni delle arterie terminali e le radici delle venule, sono contenuti all'interno dei tessuti e la loro parete è in stretto rapporto con il tessuto stesso, permettendo gli scambi fra sangue e i tessuti. La parete dei capillari è costituita esclusivamente da uno strato unico di cellule endoteliali.
- VENE: le vene sono condotti membranosi che conducono al cuore il sangue refluo dal distretto capillare. Differiscono strutturalmente dalle arterie in quanto la loro parete è più sottile e ha una componente elastica minore.

CONFRONTO TRA MUSCOLO STRIATO CARDIACO E MUSCOLO STRIATO SCHELETRICO

- MUSCOLO STRIATO SCHELETRICO: le cellule sono lunghe, cilindriche, striate e multinucleate.
- MUSCOLO STRIATO CARDIACO: le cellule sono corte, ramificate, striate, mononucleate (hanno un solo nucleo che occupa la posizione centrale), interconnesse in serie da dischi intercalati. I dischi intercalati contengono desmosomi, giunzioni aderenti e gap junctions, che hanno la funzione di sinapsi elettriche

IL MIOCARDIO SPECIFICO E IL SISTEMA DI CONDUZIONE

Il sistema di conduzione è costituito dal miocardio specifico che forma la muscolatura cardiaca. Del sistema di conduzione fanno parte: il nodo seno atriale, il nodo atrioventricolare e il fascio atrioventricolare con le sue diramazioni intraventricolari. Il potenziale d'azione, che provoca la stimolazione della contrazione cardiaca, si propaga dal nodo seno atriale al nodo atrioventricolare con la stessa distanza.

Il cuore è innervato dall'ortosimpatico e dal parasimpatico. L'ortosimpatico è afferente e ha neuroni pre-gangliari brevi, mentre il parasimpatico è efferente e ha neuroni pre-gangliari lunghissimi. L'innervazione ortosimpatica va sia al nodo seno atriale che al nodo atrioventricolare.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 8/11/2012

SBOBINATORE: LEONARDO LORENZETTI

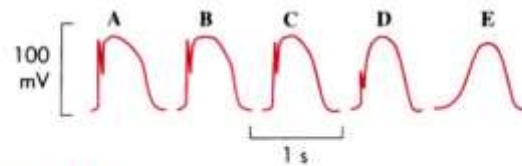
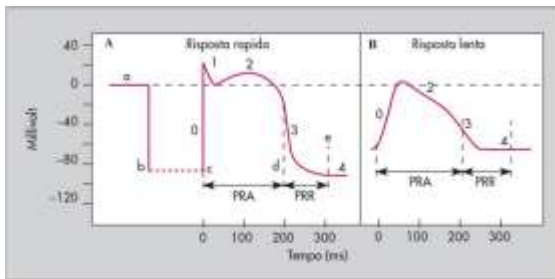
REVISORE: ANNA VENTURINI

IL POTENZIALE D'AZIONE DEL MIOCARDIO ASPECIFICO E SPECIFICO – BASI IONICHE (pag 173 – 185 slides)

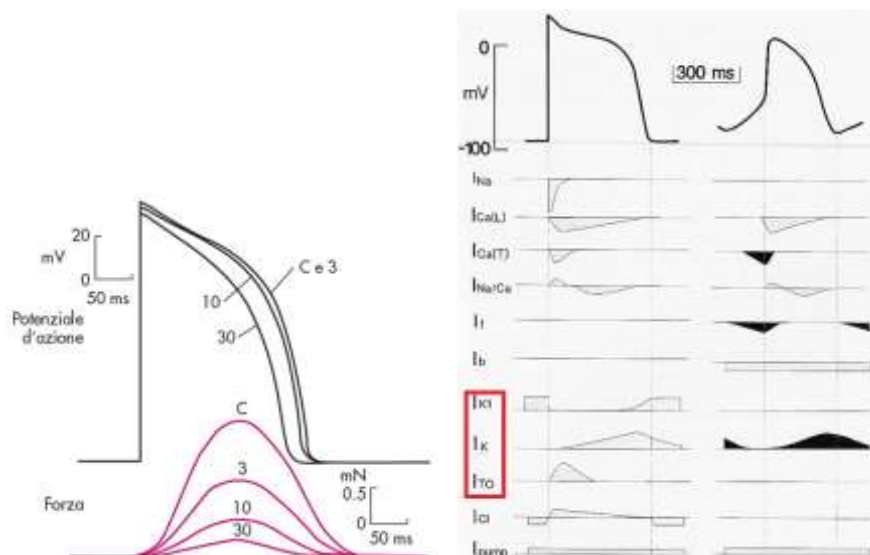
Siamo rimasti ieri l'altro a parlare del potenziale d'azione cardiaco, cosa che ora finiamo, per considerare poi le modulazioni che l'attività dei nervi estrinseci autonomi impongono a questa attività elettrica del cuore nelle sue componenti: il miocardio specifico, con risposta lenta, cioè risposta ad inizio lento, e risposta rapida cioè risposta ad inizio rapido.

Eravamo già partiti, fin dalle prime lezioni, a sottolineare la caratteristica comune della lunga durata, essenzialmente dovuta al gioco reciproco di canali per il calcio, di lunga durata e di ampia capacità, e di canali del potassio, che sono in vario modo ritardati nella loro attività opposta, cioè quella di far uscire le cariche positive, dopo che le cariche positive del sodio sono entrate, e mentre le cariche positive del calcio stanno entrando (è un tempo molto lungo).

Ora scendiamo in un'analisi di dettaglio su queste correnti; però sia chiaro che i due problemi da considerare sono, per tutto il miocardio, e per quello aspecifico da cui cominciamo, la caratteristica dell'eccitazione rapida e della lunga durata del plateau.

Per il miocardio specifico che vediamo dopo, c'è l'altro problema dell'autoritmicità, di come il potenziale senza una risposta rapida legata ai canali voltaggio dipendenti del sodio, va incontro, automaticamente, auto ritmicamente e periodicamente ad uno slittamento verso la depolarizzazione, fino sopra alla soglia.

■ **Figura 22-13** Effetti della tetrodotossina sui potenziali d'azione registrati da una fibra di Purkinje di bue perfusa con soluzione contenente noradrenalina e K^+ (10.8 mM).

Ora cominciamo dal ***miocardio aspecifico***, a sinistra, e si riconosce subito che c'è questa cosiddetta fase 0, quella della rapida e ripida ascesa, che non è presente per niente nell'altra curva che invece sale lentamente. La causa di questa salita rapida è l'elevata presenta di canali Na voltaggio dipendenti (tali e quali sono nel muscolo scheletrico e nella cellula nervosa) indicati da questa corrente del Na notevole e di breve durata. Tutte queste i stanno per corrente definita dai rispettivi ioni. Ci sono dimostrazioni molto evidenti del fatto che questo inizio del potenziale nel miocardio aspecifico è dovuto a questi canali voltaggio dipendenti del sodio, e anche nello stesso tempo dimostrazioni del fatto che non c'è una transizione nettissima, ma esistono delle forme intermedie. Ci sono infatti delle cellule che possono avere entrambi i tipi di risposta, a inizio rapido o a inizio lento. Queste sono specificamente sono le cellule del Purkinje, l'ultimo livello, l'ultimo passaggio tra il miocardio specifico a quello aspecifico, quelle che stanno in contatto con le ramificazioni terminali delle due branche all'apice del cuore e trasmettono il potenziale d'azione attraverso le gap junction alle cellule del miocardio aspecifico. Queste sono registrazioni da singole fibre del Purkinje (fig. 22-13): una cellula è messa in un bagno di *tetrodotossina*, la sostanza tossica prodotta da un pesce palla giapponese, che blocca selettivamente i canali voltaggio dipendenti del sodio. In A c'è la condizione di partenza, la forma tipica del potenziale d'azione di una cellula del Purkinje in condizioni normali, c'è un incisione molto netta in seguito alla risposta rapida, dovuta al fatto che la corrente responsabile di questa fase è particolarmente accentuata nelle fibre del Purkinje. Ma il punto più importante è che con dosi crescenti di tossina, che via via arrivano a bloccare i canali voltaggio dipendenti del sodio, c'è una vera e propria conversione da risposta rapida a risposta lenta. Ciò dimostra che le fibre del Purkinje hanno, in potenza, la capacità di generare una risposta lenta, ovvero di generare potenziali autoritmici, anche se normalmente non lo fanno, e che in condizioni patologiche sono gli ultimi elementi in grado di generare attività pacemaker (correlata alla presenza di canali voltaggio dipendenti del sodio).

La componente lenta è dovuta a canali del Calcio e del Potassio. Per quanto riguarda il Ca, esistono in tutte le cellule eccitabili canali di due tipi: un tipo di canali che stanno aperti per poco, in modo cioè transiente, indicati con T, e un tipo L di lunga durata, dove la L sta (sia in italiano che in inglese) per lunga durata ma anche per larga capacità, ad indicare che fanno passare molti ioni. Questi ultimi sono responsabili della prolungata entrata di cariche positive durante il plateau. Non va dimenticato che questo calcio che entra ha due funzioni: una è quella di far durare tanto il potenziale, l'altra è quella di innescare il meccanismo di accoppiamento eccitazione – contrazione (che nel muscolo cardiaco, ma non in quello scheletrico, dipende dall'ingresso del calcio extracellulare, facendo uscire calcio dal reticolo). Il calcio che entra dai canali L si somma a quello entrato dai canali T.

Se si da un **bloccante dei canali del Calcio** (in particolare dei canali L) si ottengono due cose. Primo che il plateau si riduce, cioè che la pendenza della curva in ritorno, cioè in ripolarizzazione, aumenta. 3, 10 e 30 sono le dosi crescenti di bloccante, C è il controllo. Da 3 a 30 il plateau si riduce, e nello stesso tempo si riduce la forza (seconda cosa): sono due aspetti complementari, correlate. In altre parole <u>se noi facciamo entrare meno calcio, di pari passo si riduce il voltaggio (il plateau nella curva in altro), e la forza (curva in basso)</u> perché è meno efficace il meccanismo di accoppiamento.

Più complicata è l'altra faccia del plateau, cioè le **correnti del potassio**, che qui sono meno sviluppate. Perché al contrario di quanto succede nel muscolo striato e nel neurone, si una riduzione della permeabilità (in uscita) al potassio: meno potassio esce, meno ripolarizzazione. Questo dipende da almeno *tre correnti:*

1- Transient outward (to)

2- Delayed rectifier (K)

3- Inward rectifier (K1)

(La riduzione della corrente al K+ insieme con la riduzione della conduttanza di membrana al K+ impediscono una perdita eccessiva di K+ dalla cellula durante il plateau. Questa riduzione è chianata rettificazione in ingresso. Ndr)

Queste nozioni sono diventate importanti nella patologia, perché ci sono vari aspetti di patologie cardiache, anche congenite legate a mutazioni, o acquisite legate a irregolarità, ischemie, infarti, disturbi dell'ambiente elettrolitico, in cui troverete l'importanza dell'analisi di queste diverse correnti. L'analisi migliore che ho trovato è nell'ultima edizione del Conti, con richiami alla patologia.

La prima di queste correnti si chiama *Transient* perché è transiente, e *Outward*. È il potassio che esce per poco tempo. Molto visibile nelle cellule di Purkinje dove c'è un accentuata ripolarizzazione parziale precoce. Poi c'è la corrente *Delayed rectifier* (è di tipo outward, anche se non si dice, come la prima). L'ultima corrente è Inward.

Qui bisogna fare una digressione alla terminologia generale, alla biofisica della membrana, tornando a dire che la diffusione degli ioni attraverso canali non è fissa, ma dipende dal numero dei canali aperti momento per momento, e dalla loro conduttanza che l'inverso della resistenza ed è misurabile in Siemens, $1S=1/1\Omega$. La conduttanza, cioè quanto un canale fa passare, è un concetto analogo alla permeabilià ma quantificabile. **Alcuni canali hanno la conduttanza invariabile**, cioè che non dipende dalla differenza di potenziale.

I canali la cui conduttanza varia in funzione del voltaggio si chiamano <u>rettificanti</u>.

Se il canale rettificante si apre durante una depolarizzazione si chiama <u>outward rectifier</u> (rettificante verso l'esterno), mentre se si apre quando l'interno è negativo si chiama <u>inward rectifier</u> (rettificante verso l'interno).

N.B. Inward fa pensare che l'ingresso di ioni sia verso l'interno, non è così! Inward e outward NON implicano che K+ si sposti nel senso corrispondente, il K+ esce sempre! Il potassio è sempre abbastanza lontano dal proprio equilibrio, -90. Semplicemente ci sono canali che lo fanno uscire quando il potenziale è positivo, cioè in condizioni di depolarizzazione, e sono outward, e canali che lo fanno uscire quando il potenziale torna ad essere negativo, cioè durante la ripolarizzazione, e sono inward.

Questa è la cosa un po' anomala, perché nel muscolo scheletrico e nel neurone i canali del potassio si aprono solo quando il potenziale è positivo, cioè si aprono nella depolarizzazione.

Qua ci sono dei canali in più che si aprono durante la ripolarizzazione! Siccome comunque la positività non eccede mai in vivo (in laboratorio si può e allora gli inward fanno uscire, cioè il potenziale può diventare più negativo in laboratorio, di quello di equilibrio, ma in vivo non succede) gli inward fanno uscire potassio anche a potenziali ritornati positivi. Basta pensare che l'interno non diventa mai più positivo del potenziale d'equilibrio, per avere la certezza che il potassio esce sempre.

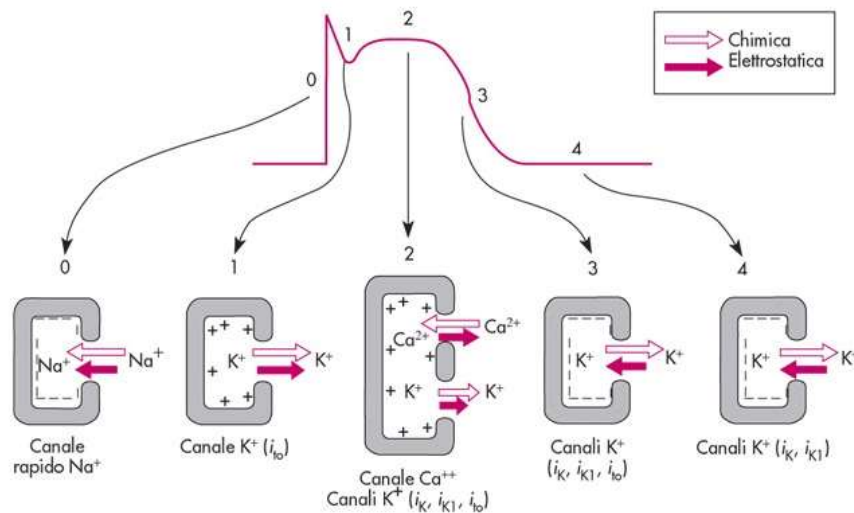
1- La fase uno è dipendente dall'apertura di *canali del potassio transienti di tipo outward*. Possiamo dire che questa è anche una differenza fra miocardio aspecifico, e specifico in cui l'apertura dei canali transient outward è completamente assente nello specifico. Le differenze più nette sono la mancanza di canali voltaggio dipendenti rapidi per il sodio e la mancanza di canali voltaggio dipendenti rapidi per il potassio di tipo target outward.

2- Il secondo, cioè *Delayed rectified*, (di tipo *outward*) è ritardato, e fa si che la permeabilità al potassio, invece di aumentare subito, aumenti gradualmente e lentamente durante la fase di plateau, cioè quando l'interno è positivo. Si aprono a livelli positivi. Ma hanno una specificità, rispetto ai transienti, di aprirsi con lentezza e ritardo, che assieme ad un ingresso di calcio fa si che il plateau abbia una lunga durata. (il libro a pag 338-339 dice: questi canali svolgono un ruolo minore durante la fase due, ma contribuiscono al processo della ripolarizzazione finale, Ndr)

3- La terza corrente del potassio, che è in uscita ma si chiama *inward rettified*, si apre ancora più tardi, quando i valori del potenziale all'interno della cellula miocardica, sono già tornati ad essere positivi; quindi diciamo che da l'ultimo colpo, l'ultimo contributo alla ripolarizzazione dopo l'inizio della fase 3; continua ad uscire potassio attraverso canali dedicati. Sono chiusi durante il plateau, solo quando via via che si riduce l'apertura di quelli ritardati e il potenziale ritorna a valori inferiori a zero. Il plateau non era molto più positivo dello zero, non arriva a +30. Quando la cessazione dell'attività dei delayed, insieme alla

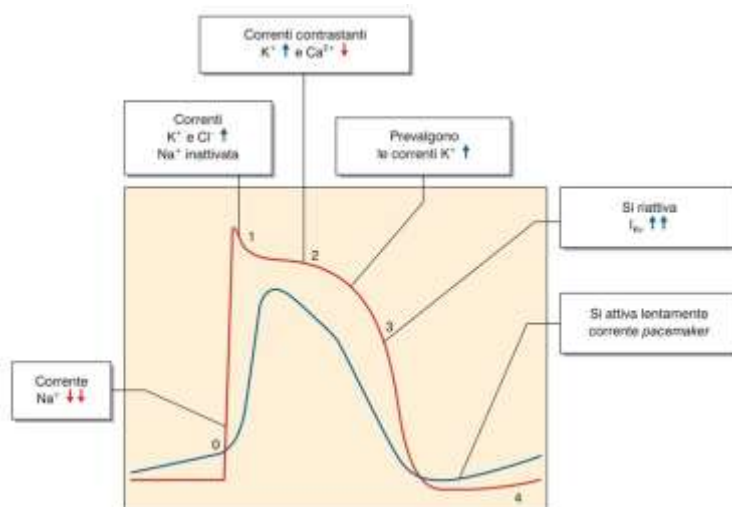
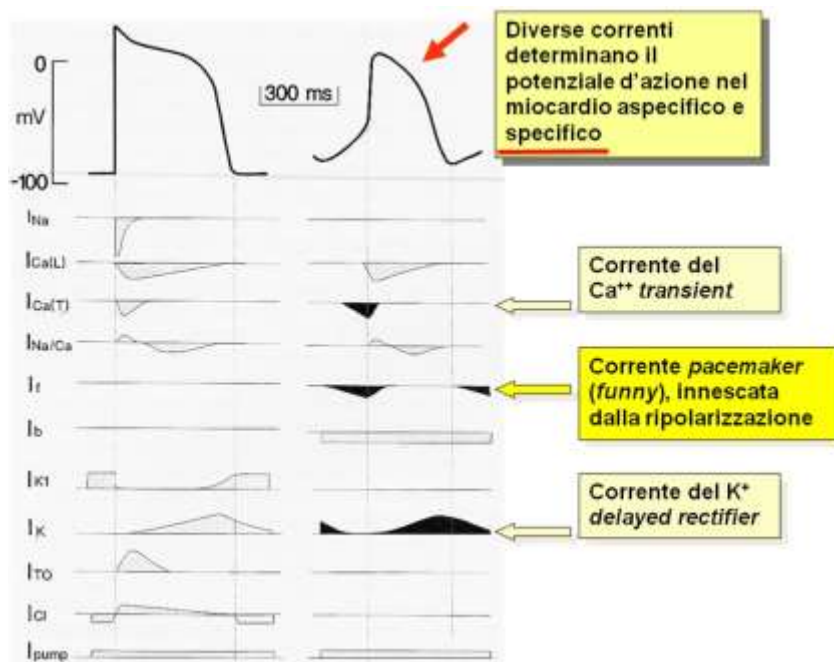
cessazione di quelli del calcio, fa si che il potenziale torni ad essere negativo, non funzionino più gli outward perché funzionano a potenziale positivo, però un ultimo contributo viene dagli inward.

(Il processo di ripolarizzazione finale, fase 3, inizia alla fine della fase 2, quando l'efflusso del K+ dalla cellula cardiaca incomincia a superare l'ingresso di Ca++)

Possiamo risalire a un livello più panoramico considerando l'insieme di queste correnti con l'andamento del potenziale del miocardio aspecifico. Questa figura è utile perché fa vedere le forze traenti, cioè l'insieme del potenziale elettrico (frecce rosse) e del potenziale chimico (frecce bianche) a carico di ciascuno ione in ciascuna fase del potenziale.

0- Nella cosidetta fase 0 entra il sodio, che ha a favore sia il gradiente di concentrazione sia il gradiente elettrico, perché all'inizio l'interno è negativo.

1- Poi ci sono i Transient Outward (TO), che hanno anch'essi entrambi i gradienti a favore, perché il potassio è più concentrato dentro e perché siamo in una fase in cui il potenziale, l'interno della cellula, è diventato positivo.

2- Nel plateau abbiamo una combinazione delle diverse correnti, abbiamo il Potassio outward (che essendo sopra a zero ha a favore entrambi i gradienti), e il Calcio che entra perché ha a favore la concentrazione (ma non il gradiente elettrico)

3- Nella fase tardiva, sotto lo zero, agisce prima la corrente delayed (insieme alle altre), e infine solo inward per far uscire il potassio secondo gradiente chimico (non elettrico, freccia rossa)

Nella figura 0,1,2,3,4 sono riferiti al miocardio aspecifico (curva rossa), mentre la curva blu si riferisce al miocardio specifico. Quello che si riferisce a tutti e due sono le fasi 2 e 3, comuni e con la stessa origine. La fase 0 e la fase 1 non ci sono nel miocardio specifico. La fase 4 è isoelettrica nel miocardio aspecifico, mentre è in depolarizzazione nel miocardio specifico.

Ci resta da vedere il miocardio specifico

Le correnti che fanno la differenza, in positivo, sono quelle in nero nell'immagine (pag 180). In negativo non c'è la corrente da canali voltaggio dipendenti del sodio, e non c'è la corrente transient outward del potassio.

In positivo c'è:

- Una corrente positiva transitoria per il calcio, che c'è anche nell'aspecifico, ma qui è anticipata.

- Un ruolo importante è quello della corrente del potassio delayed rectifier, presente anche nell'aspecifico, ma invece di finire nella fase isoelettrica e della ripolarizzazione rapida, qui c'è una riduzione più graduale.

- La corrente più importante, l'ultima scoperta, è cosi strana da essere stata chiamata ***funny***. È buffa perché è anomala, è una corrente anionica, cioè di cariche positive, di sodio e calcio (quest'ultimo in quantità molto minore). Questi canali fanno passare due tipi di ioni, anche se principalmente sodio. A differenza di quella classica del sodio, **la corrente funny è innescata dalla ripolarizzazione**. **Più il potenziale è negativo, più si apre, facendo passare ioni positivi. Questo da il via ad una depolarizzazione.** Trovare canali che si aprono quando il potenziale è negativo, facendo entrare cariche positive, è l'inverso di quello che succede normalmente, perché normalmente i canali voltaggio dipendenti si aprono alla soglia, cioè quando il potenziale diventa meno negativo. Nel miocardio specifico ci sono canali che si aprono meglio, cominciano ad aprirsi tanto più negativo è il potenziale. Allora quando è finita la ripolarizzazione, eventualmente con un po' di iperpolarizzazione postuma, questo da il via a una depolarizzazione. Si riduce poi quando i valori sono di nuovo positivi, in circolo.

- Il potenziale d'azione del miocardio specifico, diciamo è più piccolo, cioè ha un'ampiezza in mVolt minore, perché parte da un livello un po' meno negativo. Ciò è dovuto a Ib: **Ib** è una **corrente (sodio)** di fondo, dove b sta per background, ed è in più rispetto al miocardio aspecifico dove non si riscontra. Infatti, un certo numero di canali per il sodio si trovano sempre aperti nel miocardio specifico; la presenza di questi canali genera una **corrente di fondo**, nel senso che c'è sempre, **per cui tutto si svolge ad un livello un po' più alto, a leggera depolarizzazione.**

- **Ik1** è una corrente inward rectified che ha un massimo alla fine della ripolarizzazione (per la sua definizione stessa di inward) e poi si riduce drasticamente. Alcuni esperti ammetteno che sia presente anche nel miocardio specifico, oltre che nello aspecifico (cosa che negano gli esperti che hanno curato il libro da cui è tratta la figura). Essi sostengono di averla trovata e di aver osservato differenze nelle varie specie; questa corrente è da considerarsi un sottoprodotto, una conseguenza, della corrente funny, per il fatto che appena comincia funny non c'è più negatività dentro. Il valore negativo non dura perché rientrano subito cariche positive.

(pag 181) Ora considero un aspetto più generale che riguarda il rapporto fra le varie possibili strutture pacemaker, prendendo in considerazione il concetto della **dominanza**. Tra le strutture autoritmiche, che sono nodo senoatriale, nodo atrioventricolare, la fascia, le branche e le cellule del Purkinje, una domina sulle altre normalmente, ed è quella del nodo senoatriale. Domina la struttura con la frequenza di depolarizzazione maggiore, cioè quella con più canali per le correnti funny. Le strutture autoritmiche con frequenza maggiore spiazzano, depolarizzano, troncano sul nascere la generazione del potenziale in quelle più lente, come fa

vedere questa. Qua è un potenziale autoritmico, mettiamo in una cellula del nodo del seno; questo tratteggiato è il potenziale autoritmico di una cellula del nodo atrioventricolare o del fascio di His, il tratteggio è quello che succederebbe se fosse isolata, ma non succede perché le cellule che arriverebbero più tardi alla soglia sono in realtà prevenute dal farlo dal fatto che il potenziale attraverso le gap junction gli arriva dalle altre. Comincia anche a comparire una risposta rapida che è quella delle cellule del Purkinje; ad un certo punto nelle vie di conduzione, cioè nel miocardio specifico, vengono fuori anche cellule con risposta rapida, la cui risposta è scatenata dalla trasmissione attraverso le sinapsi elettriche di quello che succede nel pacemaker dominante. A destra (nella figura 19-7) c'è solo una dimostrazione sperimentale fatta su cellule embrionali di cuore, prese ad esempio dal nodo del seno, e la frequenza di queste è alta, mentre le seconde sono più rade. Dato che sono cellule embrionali, in grado di creare gap junction, la cellula a cattura la cellula b, cioè si attaccano, e la a domina la b facendola sparare alla sua frequenza. Questo fenomeno è estremamente importante, non tanto per la cattura, ma perché in patologia succede che ci siano delle interruzioni nel sistema di conduzione (anche in laboratorio con cuore di rana) e ad un pacemaker naturale se ne sostituisce un altro, ma succede subito che la frequenza si riduce. Via via che si interrompe la continuità dei vari pacemaker subordinati l'uno all'altro la frequenza rallenta gradualmente.

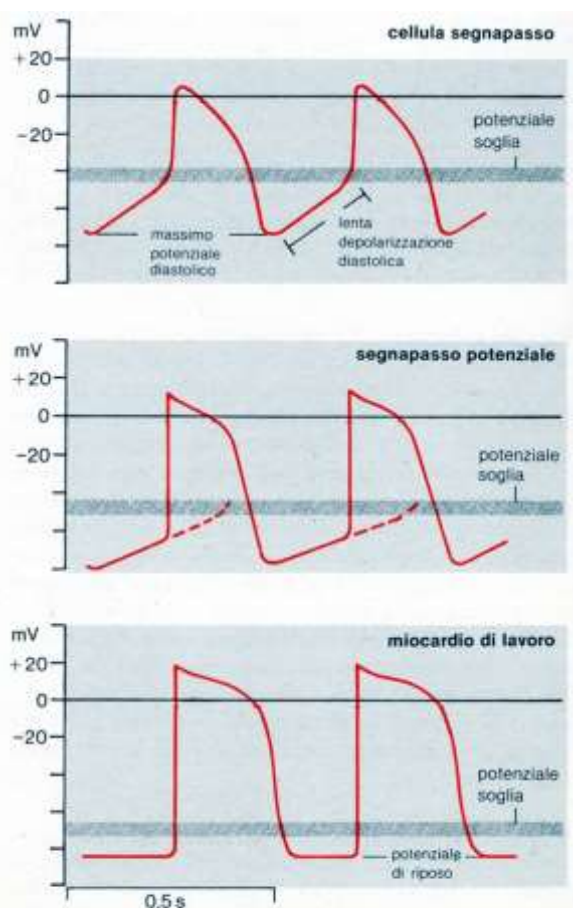



Fig. 19-7. Forma generale del decorso dell'eccitamento nel tessuto automatico confrontato con quello del miocardio di lavoro, non automatico

L'EFFETTO DELL'INNERVAZIONE AUTONOMA SULL'AUTOMATISMO CARDIACO

(MIOCARDIO SPECIFICO)

Il cuore è autoritmico, ma è controllato dai nervi autonomi in modo opposto. In generale il parasimpatico riduce e rallenta l'attività, e l'ortosimpatico la aumenta. L'ortosimpatico non fa solo questo, infatti non innerva solo il miocardio specifico, ma anche l'aspecifico dove agisce aumentando la forza contrattile. Sono entrambi in gioco sul miocardio specifico per quanto riguarda la frequenza, mentre per quanto riguarda il miocardio aspecifico e la forza conta solo l'ortosimpatico.

Questa osservazione è dell'ottocento, degli anni '30 è la costatazione che questo avviene per effetto di mediatori. L'acetilcolina è stata, storicamente, il primo mediatore scoperto e isolato, che rispondeva a tutti i criteri, ed è stata scoperta nel cuore da Otto Levi (che la chiamava *Vagusstoff*, cioè sostanza del vago) perché messa in un bagno dove stava un cuore, riproduceva l'azione del nervo, cioè il rallentamento.

(pag 183) L'ortosimpatico, che utilizza noradrenalina, agisce su recettori beta adrenergici accelerando, mentre il parasimpatico, che attraverso il nervo vago utilizza acetilcolina, agisce su recettori colinergici muscarinici ugualmente metabotropici, rallentando

la frequenza cardiaca. Quando si dice effetto delle catecolamine si intende sia quello dell'ortosimpatico sia quello ormonale. Le catecolamine (noradrenalina ortosimpatica, adrenalina surrenale) attivano le due correnti che fanno entrare cariche positive, cioè quella, per poco importante che sia, del calcio, e quella fondamentale funny. Funny è direttamente inibita (attraverso la PKA). La corrente del potassio che aumenta la negatività e quindi rallenta, è attivata dall'acetilcolina**. Le catecolamine attivano i canali Ca++ transient e funny, mentre l'acetilcolina inibisce funny e attraverso recettori muscarinici attiva la corrente del delayed rectifier**, quindi fa uscire meglio il potassio (se esce potassio i valori restano ancora alti).

(pag 184) **L'ortosimpatico agisce sulla corrente funny attraverso la mediazione del cAMP**. In vivo questo viene dall'interno della cellula, ma negli esperimenti in laboratorio si aggiunge dall'esterno Con la tecnica del patch clamp che misura la percentuale di canali aperti in funzione del potenziale, si è registrato che senza aggiungere cAMP il 100% dei canali si aprono a -80, quindi sono canali funny. Normalmente più è negativa e più si aprono, il vantaggio di aggiungere cAMP, che è prodotto durate la stimolazione simpatica, è che si raggiunge il 100% anche a valori meno negativi, e quelli che si aprono di più a valori negativi si aprono anche a valori meno negativi. Contemporaneamente si ha un attivazione dei canali del calcio, quelli transienti, che di per se non è importante, ma interagisce perché di per se l'azione mediata dal cAMP sulla corrente funny sposterebbe la curva normale (azzurro) fino a quella verde tratteggiata. Ma il risultato reale della stimolazione simpatica, rappresentata dalla curva violetta, è che raggiunge la soglia prima; il cambio di pendenza, che è la velocità istantanea della depolarizzazione poi di fatto, riguarda la corrente funny, ma siccome intanto si fanno aprire anche i canali del Ca++ per effetto dell'ortosimpatico, allora la soglia viene raggiunta prima. Si dice che la soglia si abbassa, si avvicina, ma non cambia di per se, più che altro si raggiunge prima. Di fatto basta dire che c'è un interazione sia sul calcio sia sulla corrente funny, nel miocardio specifico.

Occhio qui, che è un altro di quei punti come all'inizio quando dicevo calcio entra e modula la forza, perché si riferisce ai canali voltaggio dipendenti anche nel miocardio aspecifico. Le correnti funny non ci sono nel miocardio aspecifico, ma è il miocardio specifico quello che conta per la genesi della forza contrattile; il calcio ha un effetto sulla forza contrattile perché nel miocardio specifico, oltre ad allungare il plateau come in quello aspecifico, presiede all'accoppiamento eccitazione-contrazione, quindi nel miocardio aspecifico l'azione dell'ortosimpatico è la stessa, ma nel miocardio aspecifico l'effetto dei canali del calcio ha contemporaneamente, considerando che stiamo parlando sia di canali a breve durata che a lunga durata, sia T che L, l'azione su quelli transienti.. bisogna ritornare un attimo indietro.. intanto stavamo parlando di questi, che vengono attivati nel miocardio specifico, ma lo stesso tipo di regolazione avviene sia per gli stessi canali transienti, sia in modo più importante per canali a lunga durata, responsabili del plateau e dello sviluppo di forze. Qui c'è l'ultimo salto, che è estremamente importante, e sui libri non ho trovato nessuno che lo affermi. Abbiamo già parlato per il muscolo scheletrico di recettori per la diidropiridina che sono canali del calcio, e si trovano anche nel cuore. Non si dice sui libri con chiarezza che i canali del calcio di lunga durata, che regolano la forza, visti dal punto di vista di chi studia l'accoppiamento eccitazione-contrazione si identificano con i recettori della diidropiridina. Non sono cose diverse, i canali di lunga durata per il calcio (cosi chiamati da chi studia l'attività elettrica), regolati dalle catecolamine, come anche quelli di breve durata, nel miocardio specifico e aspecifico, sono contemporaneamente i recettori per la diidropiridina.

La PKA è uno dei numerosissimi fattori che controlla questi canali. (mostra uno schema "oversimplified")

Il **parasimpatico**, che innerva solo il miocardio specifico(in realtà innerva anche un po' di muscolatura atriale ma non importa) rappresentato dalle le terminazioni postgangliari del vago sui recettori muscarinici, fanno aumentare la corrente potassio, quella del delayed rectifier, e però agisce anche sulla corrente funny, per un motivo molto semplice. Perché l'agire sul potassio, facendolo uscire e ritardando la ripolarizzazione, diventa subito un problema rispetto alla corrente funny. Più rendo negativo più faccio partire la corrente funny. Qui il vago si da la zappa sui piedi, perché agendo sul potassio per frenare l'attività cardiaca, è strano che lo possa fare se rende più negativo l'interno stimolando l'uscita di potassio. Allora, strano ma vero, c'è una negativizzazione che attiva la corrente funny, però c'è un inibizione diretta del vago, legata alla diminuzione della PKA. Uno potrebbe inibire la corrente funny e basta, invece non è cosi. L'effetto del vago è più rapido perché il potassio ha un effetto immediato, mentre l'inibizione della corrente funny è più ritardata.

I canali potassio su cui agisce l'acetilcolina tramite recettori muscarinici, si chiamano **GIRKs**, che vuol dire **G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels**. Sono stati trovati anche nel cervello. Questo nome è legato proprio all'inward, quella che molti dicono che non esiste nel miocardio specifico.

Da wikipedia: The **G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels** (**GIRKs**) are a family of inward-rectifier potassium ion channels which are activated (opened) via a signal transduction cascade starting with ligand-stimulated G protein-coupled receptors (GPCRs).[1][2] GPCRs in turn release activated G-protein βγ- subunits ($G_{\beta\gamma}$) from inactive heterotrimeric G protein complexes ($G_{\alpha\beta\gamma}$). Finally, the $G_{\beta\gamma}$ dimeric protein interacts with GIRK channels to open them so that they become permeable to potassium ions, resulting in hyperpolarization of the cell. G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels are a type of G protein-gated ion channels because of this direct activation of GIRK channels by G protein subunits.

GIRK1 to GIRK3 are distributed broadly in the central nervous system, where their distributions overlap.[3][4][5] GIRK4, instead, is found primarily in the heart.[6]

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 12/11/2012

12/11/2012

Professore: Giancarlo Tassinari

Sbobinatore: Maria Lovato

Il potenziale d'azione del miocardio aspecifico e specifico – basi ioniche (continua)

[Finiamo ora di parlare in generale del modo in cui questo potenziale d'azione si distribuisce al parenchima miocardico (ECG: lezioni di esercitazione 23 e 30 novembre). Finito di parlare della propagazione del potenziale d'azione passeremo a parlare dell'attività meccanica che è strettamente accoppiata all'attività elettrica]

La conduzione dell'eccitazione cardiaca

[slide 187 dispensa]

Abbiamo visto come la via di conduzione è legata alla struttura del miocardio specifico e come l'attività dominante sia quella del nodo senoatriale, che è il pacemaker dominante, ovvero la struttura che ha l'attività di autoeccitazione più frequente. Tuttavia questo meccanismo non è così ferreo e inviolabile. Capita infatti che altre strutture autoritmiche si svincolino dal controllo del nodo senoatriale e quindi si verifichino di volta in volta o per tempi lunghi e diventino di fatto il segnapassi per quel dato cuore. Occasionalmente → extrasistole o per tempi molto lunghi nel caso di danni del miocardio specifico contemporanei a danni del miocardio aspecifico. Un infarto, una necrosi non stanno a vedere se colpiscono una parte o un'altra. La cicatrice che consegue al danno può danneggiare, può rendere inefficace sia la contrazione del miocardio aspecifico che l'eccitazione del miocardio specifico.

Diamo un'occhiata ai tempi di questo tragitto lungo il miocardio specifico e quello otaspecifico (ha una certa utilità nel considerare che il modo in cui si diffonde il potenziale ha un certo rapporto anche con la genesi dell'ECG. I tempi diversi sono importanti e vanno riconsiderati poi vedendo come si va a comporre l'onda d'insieme PQRST dell'attività del cuore):

- Nel **nodo SA**: 5 cm/s
- **Parenchima atriale**: 100 cm/s. Qui non sono nemmeno disegnate le vie preferenziali che abbiamo visto la volta scorsa, come se gli atri fossero invasi tutti. Secondo i più non c'è bisogno di una via preferenziale, non è presente del miocardio specifico, perché la propagazione negli atri è debole (100cm/s per invadere tutti e due gli atri).
- **Giunzione parenchima atriale** – nodo AV: 5 cm/s
- **Nodo AV:** 20 cm/s

Questi ultimi due livelli della conduzione sono i più vulnerabili, dove c'è un rallentamento dopo l'accelerazione nell'ambito degli atri, per cui sono quelli in cui si possono verificare più facilmente fenomeni di blocco (uno molto frequente è quello atrio-ventricolare, in cui cioè gli atri battono a una frequenza diversa da quella dei ventricoli perché c'è un passaggio difficoltato, ridotto (a volte dimezzato, a volte ridotto a 1/3), dell'attività che origina dagli atri ma non si propaga regolarmente ai ventricoli.

[*slide in basso pag 186 della dispensa*]

La freccia (tra il nodo e l'inizio del fascio di His) indica la zona di rallentamento. Questa figura (già vista) fa vedere le diverse forme dei potenziali d'azione nelle diverse parti del miocardio specifico e aspecifico sull'asse comune delle x (tempo).

Dal fascio di His in poi le cose vanno più spedite infatti:

- **Fascio di His**: 120-200 cm/s

- **Cellule di Purkinje** (funzione di distribuzione finale, intermedie tra miocardio specifico e aspecifico): 300-500 cm/s (la conduzione è velocissima)
- **Ventricoli** (parenchima ventricolare, miocardio aspecifico): 40 cm/s, minore che negli atri per raggiungere una sincronizzazione necessaria per la contrazione sincrona delle cellule del miocardio ventricolare.

[tutti questi **NON** sono numeri da ricordare! Sono da tenere presente per sapere dov'è la zona di rallentamento e quindi eventuali blocchi (atrio-ventricolare, tra il nodo e il fascio di His, …)]

N.B. : Rallentamento nel nodo AV, propagazione veloce e lunga durata del PdA nelle fibre di Punkinje.

Le cellule di Punkinje hanno una velocità di conduzione elevata nelle sinapsi elettriche (che dipende dall'efficienza delle funzioni elettriche) e allo stesso tempo una durata lunga del potenziale d'azione (che dipende dalla forma del potenziale d'azione, dalla durata plateaux, dall'efficienza dei canali Ca^{2+} e K^{+}). La lunga durata del potenziale d'azione delle cellule di Purkinje verrà poi rivisto come uno delle spiegazioni della forma d'onda del complesso grafico dell'ECG. In questo infatti il rallentamento AV e la propagazione veloce nelle cellule di Purkinje hanno una parte causale.

Periodo refrattario nella cellula cardiaca

[slide 188]

Anche nel cuore vale la distinzione tra periodo refrattario assoluto e periodo refrattario relativo. Non solo, si aggiunge una complicanza in più: nell'uso pratico, per spiegare anomalie dell'attività cardiaca, oltre ai due concetti di **periodo refrattario assoluto** e relativo (ricordiamo: assoluto è legato a canali Na^{+} voltaggio-dipendenti e relativo dovuto all'iperpolarizzazione tardiva) si aggiunge un **periodo refrattario effettivo**, che è quel periodo in cui anche un potenziale autoritmico (generato in un pacemaker) non riesce a superare la soglia e generare un Pd'A. Questo periodo è un po' più lungo (nell'ordine delle decine di ms) di quello della chiusura dei canali Na^{+} e quindi del periodo refrattario assoluto, garantisce un'ulteriore protezione e è legato anch'esso alla cinetica dei canali Na^{+}. Una depolarizzazione è quindi possibile nel periodo refrattario relativo però al di fuori della refrattarietà effettiva. Nella prima parte del periodo refrattario relativo infatti i canali Na+ sono aperti ma non tutti, solo molto pochi, vi è una graduazione della disponibilità dei canali del Na+ che è specifica del miocardio e che comporta questo periodo refrattario effettivo.

Quindi un pacemaker che batte a frequenza più bassa ma la cui attività viene a situarsi nel periodo refrattario relativo che segue quello effettivo è in grado di generare una segnale prematuro con un'attività contrattile prematura e di minor entità, che poi viene seguita da un'attività contrattile rinforzata (perché nel frattempo il cuore si è riempito di più) dopo un intervallo più elevato (perché nel frattempo l'equilibrio, il potenziale normale è stato alterato. Abbiamo quindi: un battito precoce, un intervallo compensatorio e il battito successivo di nuovo dipendente dall'attività elettrica del pacemaker principale.

Blocco di conduzione e fenomeni di “rientro”

[slide 189]

Questa è la spiegazione più semplice per quanto riguarda i fenomeni aritmici del cuore.

Un blocco è la conseguenza di un'interruzione delle vie di conduzione specifiche o di quelle aspecifiche. Quindi ogni volta che c'è un danno, un infarto, e quindi un'interruzione del normale apporto di ossigeno per occlusione permanente o transitoria di un vaso arterioso, l'esito può essere una cicatrice, la quale può portare a un'interruzione che risulta più grave se interessa le vie specifiche, meno grave se interessa solo quelle aspecifiche.

[schema pag 189 dispensa] rappresenta il fascio di His, le due branche e i ventricoli.

A) **Situazione normale**

B) **Presenza di una cicatrice**. La propagazione non passa il blocco ma, dal momento che il cuore è un sincizio funzionale, l'eccitazione può raggiungere antidromicamente le zone appena a valle del blocco

C) **Rientro**: invece di fermarsi nella zona del blocco la propagazione continua facendo il giro. Infatti arrivato alla cicatrice, se questa non è completa, il segnale può superarla e tornare indietro portando a un'eccitazione prima che arrivi il nuovo segnale del pacemaker, causando quindi un'attività precoce, un'extrasistole. Questo può arrivare a generare un'attività aritmica continua (tipo flutter ventricolare o fibrillazione ventricolare).

[Slide: Schema del meccanismo del “rientro”: se nella regione di blocco il periodo refrattario ha durata inferiore a quella della propagazione nel circuito, il blocco può risultare unidirezionale dando luogo a una ri-eccitazione anche continua delle porzioni a valle.

Nel muscolo scheletrico:

Fibrillazione: contrazione parcellare autonoma

Fascicolazione: contrazione autonoma di intere unità motorie

Nel cuore:

Non esiste un equivalente della fascicolazione (non ci sono unità motorie nel cuore!)

Fibrillazione (termine nato a proposito della contrazione del muscolo cardiaco e poi esteso alla contrazione anomala del muscolo scheletrico):

- **Atriale**: contrazione di singole cellule aspecifiche degli atri, compatibile con la vita anche per lunghi periodi
- **Ventricolare:** incompatibile con la vita quando dura più di qualche secondo, minuti al massimo

Cos'è che permette il rientro? Perché a volte c'è e altre no?

Dipende da quanto è grave l'interruzione, da quanto è fibrosa la cicatrice: un blocco bidirezionale, bilaterale non consente il rientro, un blocco unidirezionale sì (figura in alto D).

Bisogna inoltre considerare che la durata del giro (cioè il tempo che il potenziale impiega nel fare tutto il giro e arrivare a valle del blocco) deve essere superiore alla durata della refrattarietà della zona del blocco. In questo caso riesce a tornare indietro. Se invece il giro che fa è talmente lungo (se è il salto breve è facile che trovi la zona di blocco in periodo refrattario) che quando il potenziale arriva a valle della zona di blocco trova che questa può rispondere allo stimolo (chiaramente se è ancora funzionale come già detto).

N.B.: Una corretta attività elettrica del cuore non ci assicura che il cuore funzioni bene meccanicamente (es. cardiomiopatie dilatative o anemie gravi), è una condizione necessaria ma non sufficiente!)

La meccanica cardiaca e il controllo della forza contrattile (miocardio aspecifico)

[slide 1-2 e-learning, 191 dispensa]

I due ventricoli si contraggono assieme ma la forza sviluppata non è la stessa, la forza sviluppata dal ventricolo sinistro è maggiore di quella sviluppata dal ventricolo destro, come testimonia il fatto che lo spessore della parete del ventricolo sinistro è tre volte quello della parete del ventricolo destro. Questo è dovuto al fatto che le resistenze che il ventricolo destro ha da vincere sono molto inferiori, a causa di:

- minore lunghezza del circolo polmonare rispetto al grande circolo
- maggior dilatazione del calibro basale delle arteriole polmonari

Il ventricolo di destra svolge nel tempo le stesse azioni e viene percorso dalla stessa attività elettrica ma sviluppa una forza minore (che è tuttavia sufficiente a spingere il sangue per una lunghezza minore attraverso vasi che hanno una resistenza minore perché più ampi).

Seguono slide passate velocemente:

- **Il potenziale d'azione nel miocardio aspecifico** (potenziale che dura quasi quanto la contrazione) *[slide 3, 192 dispensa]*
- **Relazione tra il potenziale d'azione e la contrazione nel miocardio** *[slide 4, 192 dispensa]*

Le differenti durate del potenziale d'azione e della contrazione permettono la sommazione nel muscolo scheletrico, mentre la sommazione è impedita nel muscolo cardiaco dalla lunga durata del Pd'A e dalla refrattarietà conseguente.

- **La permeabilità ai diversi ioni durante il potenziale d'azione cardiaco** *[slide 5-6, 193 dispensa]*

L'ingresso di Ca^{2+} precede e determina l'entità della forza sviluppata.

Effetti di un bloccante dei canali del Ca^{2+}

[slide 7-8, 194 dispensa]

Esperimento con una singola fibra trattata con l'iniezione di un tracciante (equorina) che emette luce (in modo rapidamente reversibile) quando entra Ca^{2+}.

Come nel muscolo scheletrico si vede che durante la contrazione nella cellula entra Ca^{2+} (sia dall'interno che dall'esterno) e si diffonde.

Se si mette uno ione bivalente diverso dal Ca^{2+} (Ba^{2+}), non si ha la stessa luminescenza perché la proteina emette luce solo quando lega Ca^{2+}, non quando lega un altro ione. Inoltre non si verifica nemmeno contrazione, infatti anche se il Pd'A non cambia (gli ioni sono entrambi bivalenti quindi dal punto di vista elettrico la situazione è la stessa) i meccanismi di riconoscimento delle variazioni di concentrazione del Ca^{2+} intracellulare (troponina, tropomiosina) non funzionano.(Come detto prima l'attività elettrica e quella contrattile possono essere dissociate).

Meccanismo di accoppiamento e modo diverso in cui i tubuli T sono in rapporto con le cisterne del RS

[slide 9, 195 in alto dispensa]

Diverso tipo di accoppiamento dei recettori della rianodina (RYR) con quelli della diidropiridina (DHPR). Nel muscolo scheletrico i DHPR non sono altro che dei sensori di voltaggio (è come se nell'evoluzione una forma più complessa come quella del cuore che stiamo per vedere, si fosse "atrofizzata" mantenendo solo la funzione di sensore di voltaggio). Nel cuore invece questi recettori sono anche recettori per sostanze: in vitro la diidropiridina, in vivo percepiscono l'attività delle catecolamine (ma non recettori per le catecolamine!), rimanendo quindi dei canali.

Slide: Canali del Ca^{2+} di tipo L, voltaggio-dipendenti e sensibili alla diidropiridina (DHPR), nei tubuli T come nel resto della membrana plasmatica e recettori della rianodina (RYR) nelle cisterne terminali del Reticolo Sarcoplasmatico → sia nel muscolo striato scheletrico che nel cardiaco: nel muscolo scheletrico i DHPR fanno aprire i RYR per semplice cambiamento conformazionale, mentre nel muscolo cardiaco fanno entrare Ca^{2+} extracellulare, ed è questo il segnale per l'apertura dei RYR.

N.B.: Vi è grande sovrapposizione tra i canali del Ca^{2+} di tipo **L** e i **DHPR**, sono le stesse molecole anche se non obbligatoriamente tutti i canali del Ca^{2+} di tipo L sono anche sensibili alla diidropiridina e alle catecolamine.

DHP: Ca^{2+} antagonista, impedisce l'entrata di Ca^{2+} tramite l'interferenza con i recettori

(β-bloccante: blocca i recettori β, cioè che impedisce la modulazione dei canali Ca^{2+} da parte delle catecolamine)

I canali Ca^{2+} nel miocardio aspecifico sono in stretto rapporto con i **RYR** che sono funzionalmente identici a quelli presenti nelle cisterne terminali del RS del muscolo striato. I DHPR sono presenti non solo nelle cisterne terminali del RS (dove interagiscono con i RYR) ma anche su tutta la membrana plasmatica, dove mediano l'entrata del Ca^{2+} extracellulare.

Accoppiamento eccitazione – contrazione

[slide 10, 195 in basso dispensa]

Lettura dello schema della slide 10

1. Depolarizzazione della membrana
2. Apertura dei canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti nei tubuli T
3. Flusso di Ca^{2+} nel citosol dall'esterno (10-50%)
4. Il Ca^{2+} si lega ai RYR che aprono i canali Ca^{2+} a loro associati
5. Ulteriore flusso di Ca^{2+} nel citosol dal RS (50-90%)
6. Aumento della concentrazione di Ca^{2+} intracellulare
7. Contrazione (attraverso varie fasi)

Il Ca^{2+} che viene da fuori si somma a quello che viene dal RS. Le diverse percentuali sono dovute al fatto che la quantità di Ca^{2+} proveniente dall'esterno attraverso i DHPR varia in presenza o assenza di catecolamine, essendo tali recettori da esse modulati (→ 50-50 in presenza; 10-90 in assenza). La liberazione del Ca^{2+} del RS dipende dal Ca^{2+} extracellulare, che si aggiunga ad esso in proporzioni variabili.

Specificità della troponina cardiaca

- La troponina cardiaca non è saturata dal Ca^{2+}, quindi la contrazione (battito) può essere graduata, a differenza di ciò che accade nel muscolo scheletrico, dove la contrazione è "tutto o nulla" e la troponina lega tutto il Ca^{2+} possibile. Nel cuore invece la contrazione di base avviene per un livello di saturazione della troponina molto inferiore al massimo.
- Trattata in seguito...

Regolazione della concentrazione di calcio nella cellula cardiaca

(CICR: calcium-induced calcium release)

[slide 11, 196 alto dispensa]

Il rilascio di Calcio è indotto dal calcio:
L'ingresso di calcio (dai DHPR) fa aprire i RYR, stimolando quindi il RS a far uscire Ca^{2+}. Il calcio proveniente si somma poi a quello proveniente dal RS.

→ Tutto contribuisce all'aumento di Ca^{2+}!

Rimozione:

Ci sono 4 meccanismi (uno predominante e tre meno importanti) che a ogni battito riportano il Ca^{2+} a livelli diastolici, ai livelli che precedono la contrazione.

1. **SERCA** (sarcoplasmatic-endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase, pompa del Ca^{2+}, come nel muscolo striato scheletrico, anche se nelle cellule dei cuore entra più Ca^{2+} perché c'è anche quello proveniente da fuori) → 70%, è una media, infatti come ricorderemo il Ca^{2+} entrato nel citosol dal RS si aggira tra il 50 e il 90 % e ora tale quantità deve rientrare mentre il resto (tra 10 e 50 %) deve uscire!
2. **scambiatore Na^+/Ca^{2+}, antiporto, trasporto attivo secondario** che grazie al rientro di Na^+ permette l'uscita di Ca^{2+} → 28%
3. **Ca^{2+} ATPasi di membrana** (PMCA, plasmatic membrane Ca^{2+} ATPase), trasporto attivo contro gradiente, la $[Ca^{2+}]_i$ non raggiunge/supera mai quella esterna
4. **Ca^{2+} che va nei mitocondri**, ha un ruolo molto importante perché l'ingresso di Ca^{2+} nei mitocondri è segnale per una maggiore produzione di ATP (influisce sulla catena respiratoria in base a quanto ne entra, indice quest'ultimo di quanto il cuore è attivo e influenzato dalle catecolamine) e rende le cellule più sensibili a danni, a fenomeni patologici che possono portare a necrosi – apoptosi – autofagia.

Somma degli effetti degli ultimi due meccanismi → 2%

Regolazione da parte delle catecolamine

[slide 12, 196 basso dispensa]

Le **catecolamine,** fosforilando i canali voltaggio-dipendenti del Ca^{2+}, facilitano:

1. L'**ingresso del Ca^{2+}**
2. La **ricaptazione del Ca^{2+}** attraverso due meccanismi:
    1. fosforilazione della PKA
    2. fosforilazione del fosfolambano, che ha la funzione di inibire i canali Ca^{2+} e una volta fosforilato è inattivo e la pompa (SERCA) funziona di più
3. La **dissociazione del Ca^{2+}** dalla troponina in seguito a fosforilazione della subunità i

Il cuore non deve tetanizzarsi per cui il Ca^{2+} che entra in più non deve restare dentro, deve essere espulso in maggiore quantità attraverso questi meccanismi legati alla fosforilazione di fosfolambano e troponina indotta dalle catecolamine. → 2+3 = azione lusitropa (da luo, sciolgo), fanno finire prima la contrazione. Perché è utile che sotto la stimolazione delle catecolamine la contrazione finisca prima? Cioè, perché è utile che insieme a un'azione che fa aumentare la forza ce ne sia una che la fa finire prima?
Perché la frequenza della contrazione dell'intero cuore dipende dall'attività del simpatico, cioè dall'azione delle catecolamine. L'**ortosimpatico** fa aumentare la frequenza, fa aumentare la forza, la quale deve essere quindi sviluppata su tempi più brevi per stare al passo con l'aumentata frequenza. Cioè la pompa (il cuore) aspirante e

premente deve riempirsi ogni volta in modo sufficiente per spremersi poi adeguatamente. Quindi, quando c'è una stimolazione da parte dell'ortosimpatico:

- sul **miocardio specifico → aumento della frequenza**
- sul **miocardio aspecifico → aumento della forza,** che viene sviluppata in tempi più brevi, che dà modo di fronte alla frequenza aumentata di lasciare un tempo sufficiente per il riempimento diastolico. Nel tempo ristretto in cui si realizza ogni battito la proporzione (non il tempo assoluto!) lasciato alla diastole aumenta, grazie al fatto che la sistole, lo sviluppo di forza è più rapido. In questo modo il miocardio aspecifico resta al passo con quello specifico che sta subendo lo stesso stimolo dall'ortosimpatico.

I **glicosidi cardioattivi** (digitale e affini, farmaci che per millenni sono stati utilizzati nel controllo delle malattie del cuore e che ora sono molto poco utilizzati per effetti negativi dovuti al loro ingresso nei mitocondri) agiscono sui sistemi di estromissione del Ca^{2+}, agiscono inibendo la pompa Na-K. Questo a sua volta influenza un meccanismo trasporto attivo secondario Na^{+}/Ca^{2+} riducendone l'efficacia, causando un accumulo di Ca^{2+} all'interno della cellula. Risultano quindi farmaci difficilissimi e pericolossimi da usare perchè il Ca^{2+} se si accumula causa problemi legati anche all'ingresso di Ca^{2+} nei mitocondri.

Proprietà fondamentali dell'attività cardiaca

[slide 13, 197 alto dispensa]

- **Cronotropismo** (effetto cronotropo): regolazione della frequenza → miocardio specifico

Agisce sul pacemaker principale, sul **nodo SA**

- **Inotropismo** (effetto inotropo): regolazione della forza, della contrattilità Ca^{2+}-dipendente e no → miocardio aspecifico

Agisce sul **muscolo di atrio e ventricolo** (nel ventricolo l'innervazione è solo simpatica!)

- **Dromotropismo** (effetto dromotropo): regolazione della velocità di conduzione → nodo AV

Agisce sul **nodo AV**

- **Batmotropismo** (effetto batmotropo): regolazione dell'eccitabilità → tutto il miocardio, dipende principalmente dalle concentrazioni idroelettrolitiche, non è un effetto specifico delle catecolamine o dell'acetilcolina. Tale concetto è legato soprattutto a lavori in vitro con mezzi di perfusione per lo studio del miocardio

Miocardio specifico e aspecifico vanno insieme!
Dromotropismo e batmotropismo sono attività meno importanti.
L'ortosimpatico ha un effetto cronotropo, inotropo e dromotropo **POSITIVO**, il parasimpatico ha effetti **NEGATIVI**.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 13/11/2012

Sbobinatrice: Veronica Meneghello

Prof.: Giancarlo Tassinari

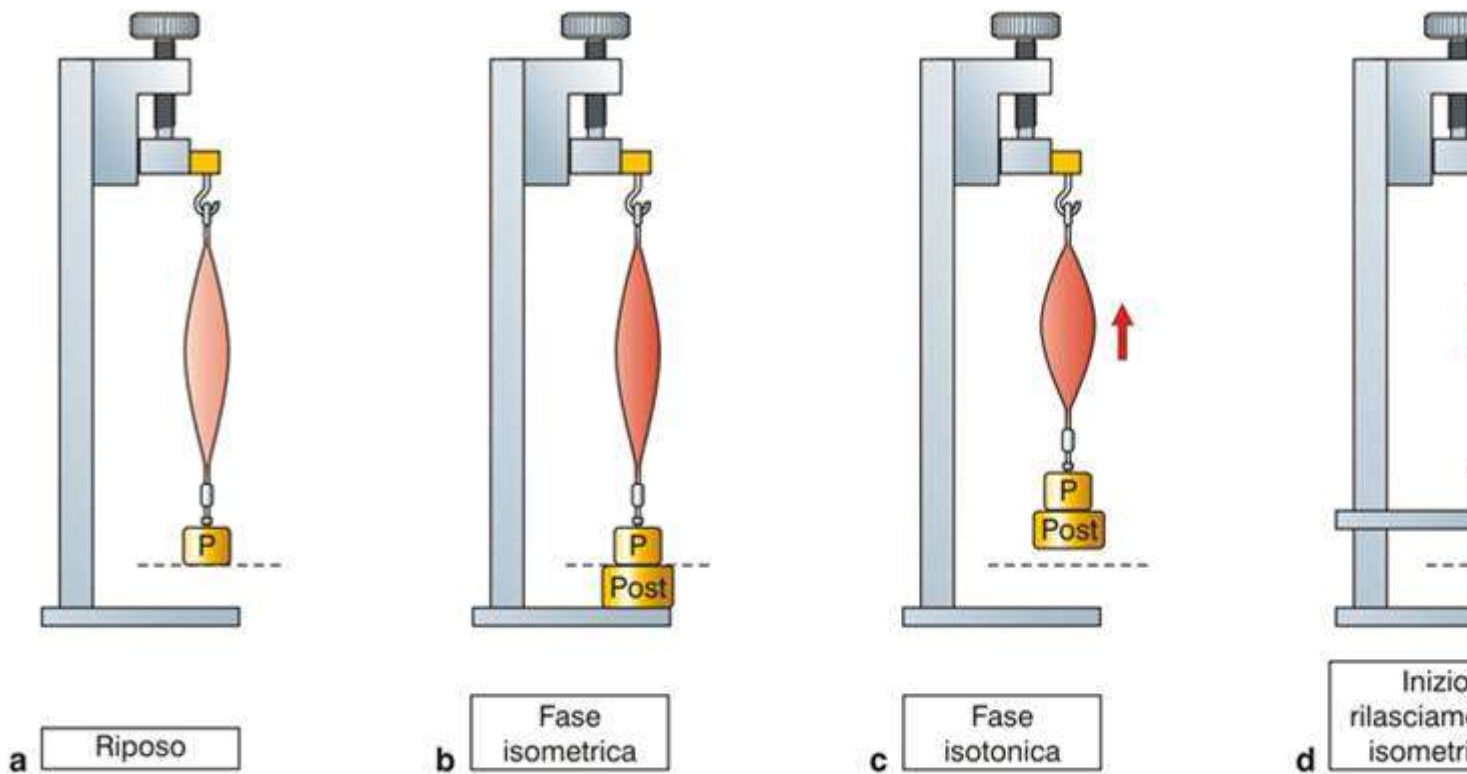
13/11/2012

-

PROPRIETA' MECCANICHE DELLE CELLULE CARDIACHE

Studiare il muscolo cardiaco non è facile, perché ha proprietà complesse (è un organo cavo, ha quattro camere, setti, valvole...), e da molto tempo è stato messo a punto un modello per sottolineare le proprietà fino a livello cellulare e molecolare dell'attività

meccanica, modello che viene ottenuto isolando una singola porzione del muscolo papillare di un ventricolo, con l'assunzione che il modo in cui la porzione di muscolo papillare risponde alla contrazione corrisponderà poi alla modalità di contrazione del cuore intero.

Il modello che si usa è quello della **contrazione isotonica**, quello in cui, cioè , il muscolo sviluppando forza si accorcia. Si prevedono diverse fasi, che corrispondono alla sistole e alla diastole, ma anche a porzioni delle stesse sistole e diastole. Si tratta di **quattro fasi** (la quinta fase è il ritorno alla situazione iniziale, ovvero alla fase 1) che simulano le varie fasi del ciclo cardiaco.

-

FASE 1: RIPOSO

Esistono grandi differenze tra il muscolo cardiaco e il muscolo scheletrico: per esempio, il muscolo cardiaco non è mai vuoto e prima di contrarsi si riempie, e così facendo subisce una distensione. Quindi il cuore, e la porzione di muscolo che usiamo come modello, lo consideriamo all'inizio in una fase di riposo, ma già sottoposto ad un carico. La fase di riposo corrisponde alla fine della diastole atriale. Il carico viene definito **precarico,** ovvero la distensione passiva che il cuore subisce man mano che si riempie di sangue, distensione che cresce man mano e che raggiunge il livello massimo a fine diastole (il termine tecnico è TELEDIASTOLE = riempimento di fine diastole).

FASE 2: FASE ISOTONICA

Successivamente il miocardio inizia a contrarsi. La contrazione non è subito efficace perché quando essa inizia le valvole di fuoriuscita, ovvero le valvole aortica e polmonare, sono chiuse. Quindi, all'inizio della sistole, il miocardio si trova a dover spingere, oltre al sangue che esso contiene, anche il sangue che si trova a valle, ovvero quello presente nelle arterie di uscita (tronco polmonare e aorta, sempre piene), e che viene definito **postcarico.** Il postcarico è l'ostacolo allo svuotamento, cioè tutti quei fattori che determinano la quantità di sangue e la pressione del sangue nelle arterie di uscita, e quindi anche la resistenza del circuito a valle che si oppone alla spinta del sangue stesso.

FASE 3: FASE ISOTONICA

Definita anche FASE AUPSOTONICA, ovvero il tono cambia di momento in momento mano a mano che si realizza la contrazione, e dunque determina la spinta del sangue verso le valvole aperte. La contrazione comporta l'accorciamento della fibra muscolare, determinando dunque una riduzione del volume dell'intero miocardio.

FASE 4: INIZIO RILASCIAMENTO ISOMETRICO

Inizio della diastole, evento che coincide con la chiusura delle valvole semilunari (mentre le valvole atrioventricolari si erano già chiuse a fine sistole). Questa è una fase isometrica della contrazione cardiaca, in cui il cuore, non essendo mai completamente vuoto, viene ad aver un volume di sangue minimo, e in questo modo la tensione passiva che determina il precarico a fine diastole sarà molto minore. Per simulare questa condizione, nel modello del muscolo papillare il peso, che è libero, viene sostenuto con l'inserimento di un nuovo supporto. L'inserimento del nuovo supporto è il momento, definito anche diastole isometrica, in cui il ventricolo inizia a rilassarsi perché la contrazione è finita, ma non c'è ancora ingresso di sangue perché le valvole atrioventricolari sono chiuse. Ciò determina una pressione minore rispetto alla fase precedente.

RITORNO ALLA LUNGHEZZA INIZIALE

Fine diastole e ritorno alla fase iniziale.

Sia la PRESSIONE, traduzione bidimensionale della forza, sia il VOLUME del cuore intero, traduzione bidimensionale della lunghezza, sono funzione diretta della lunghezza iniziale, ovvero il cuore sviluppa più forza tanto più si riempie, tanto più sangue arriva.

Siamo al problema di vedere a livello cellulare e molecolare la peculiarità della cellula miocardica per la quale la cellula stessa, e il cuore intero, sviluppa più forza a partire da lunghezze maggiori (slide 16). Il grafico si riferisce al livello minimo di sviluppo in lunghezza del sarcomero, ovvero ad una lunghezza del sarcomero a riposo (2,2-2,6 micron), che può poi scendere a livelli molto più bassi durante la contrazione. In questa curva di proporzionalità diretta tra lunghezze più piccole di quella ottimale e forza sviluppata, si può osservare l'andamento della contrazione nel muscolo cardiaco, permettendo di confrontarlo con quello del muscolo scheletrico. Secondo un'idea ormai datata, il cuore risponde con maggior forza ad un allungamento precedente la contrazione perché la sua lunghezza ottimale è maggiore; in realtà questo non è vero, ed è smentito da questi dati che si riferiscono alla singola cellula cardiaca (o per meglio dire, al singolo sarcomero), e che dimostrano che in realtà la lunghezza ottimale è la stessa del muscolo scheletrico. La differenza dal muscolo scheletrico è che l'andamento della contrazione cardiaca presenta una salita più ripida, e in più bisogna tener presente che nel momento di contrazione di base del miocardio (ovvero a riposo), il punto di partenza avviene a lunghezze maggiori delle fibre muscolari cardiache rispetto a quelle muscolari scheletriche. In altre parole, non si tratta di lunghezza ottimale diversa, ma di una tensione attiva a salita più ripida (ovvero per ambiti più ristretti di variazione di lunghezza nel sarcomero!), e quindi non solo a riposo vi sono valori di forza minori rispetto al muscolo scheletrico, ma bastano solo piccole variazioni di lunghezza per una differenza di forza notevole.

Questo dipende dal **calcio** (slide 21). Questo grafico rappresenta la forza percentuale sviluppata nel muscolo cardiaco dal singolo sarcomero a partire da lunghezze diverse, ovvero da LS = 2,5 micron e LS = 1,9 micron (LS = lunghezza sarcomero). In ordinate c'è la forza, in ascisse c'è la pCa (pCa = -log[Ca++]), quindi la quantità di calcio cresce quando decresce l'anti-logaritmo della concentrazione del calcio stesso. Dunque, a parità di [Ca++], la curva di contrazione a partire da una lunghezza maggiore sta sempre sopra rispetto alla curva di contrazione a partire da una lunghezza minore. Questo è quello che si definisce **FATTORE NON INOTROPO** (o calcio-indipendente), nel senso che esso chiaramente è dovuto al calcio, ma a parità di [Ca++].

La **TROPONINA** del muscolo cardiaco ha due grandi differenze rispetto a quella del muscolo scheletrico: 1) non è saturabile; 2) è modulata dalla propria lunghezza, ovvero quando essa è allungata dal precarico (cioè dal riempimento), lega meglio la stessa quantità di calcio (e ancor meglio quanto più calcio è presente). Per cui l'EFFETTO INOTROPO, quello per cui le catecolamine fanno entrare più calcio, si somma all'EFFETTO NON INOTROPO, per cui troponina allungata lega meglio la stessa quantità di calcio. Inoltre l'attività dell'ortosimpatico (che agisce anche sul miocardio aspecifico fosforilando i canali del calcio e facendo entrare calcio) si estende anche alle vene: se l'ortosimpatico causa costrizione venosa, questa spreme il serbatoio più cospicuo in cui è depositato il sangue, comportando un maggior precario o, per meglio dire, un maggior volume tele-diastolico.

Nel cuore intero (slide 22), rispetto al muscolo papillare isolato, il volume diastolico (in ascisse) può essere preso come indice della lunghezza iniziale del sarcomero, la pressione intraventricolare sistolica come indice della tensione attiva, mentre la pressione intraventricolare diastolica come indice della tensione passiva. La tensione passiva (slide 18) corrisponde alla resistenza che si oppone al riempimento, e dipende dalla struttura molecolare del muscolo cardiaco: essa cresce con il precarico, ed è molto più alta della tensione passiva del muscolo scheletrico (che, d'altra parte, non ha una troponina regolata dalla sua stessa lunghezza). Le basi molecolari di questo meccanismo risiedono nella **TITINA** (slide 19), proteina filamentosa dotata di elasticità, la quale (anche nel muscolo scheletrico) lega i filamenti spessi di miosina alle strutture fibrose tra sarcomero e sarcomero permettendo al muscolo di contrarsi e ritornare poi alla lunghezza di riposo. La titina è una proteina complessa, fatta di segmenti diversi nel miocardio e nel muscolo scheletrico (IG e PEVK-N2B nel miocardio e PEVK-N2A nel muscolo scheletrico) che hanno una rigidità diversa tra loro, per cui nel miocardio, a causa della presenza dell'isoforma più rigida di titina, si ha una minor distensibilità rispetto al muscolo cardiaco.

IL CICLO CARDIACO

L'atrio del cuore (slide 2) riceve sempre sangue, ma in modo variabile nelle diverse fasi del ciclo cardiaco: infatti, anche durante la diastole il sangue entra negli atri in quanto le valvole sono aperte. L'atrio, cioè, è un condotto attraverso il quale il sangue passa e quando poi si contrae, solo il 10-15% del sangue passa al ventricolo. Infatti, la fibrillazione atriale è una condizione che può essere cronica e dunque compatibile con la vita, in cui il miocardio atriale si contrae in maniera parcellare senza produrre una spinta apprezzabile sul sangue, senza cioè provocare contrazione.

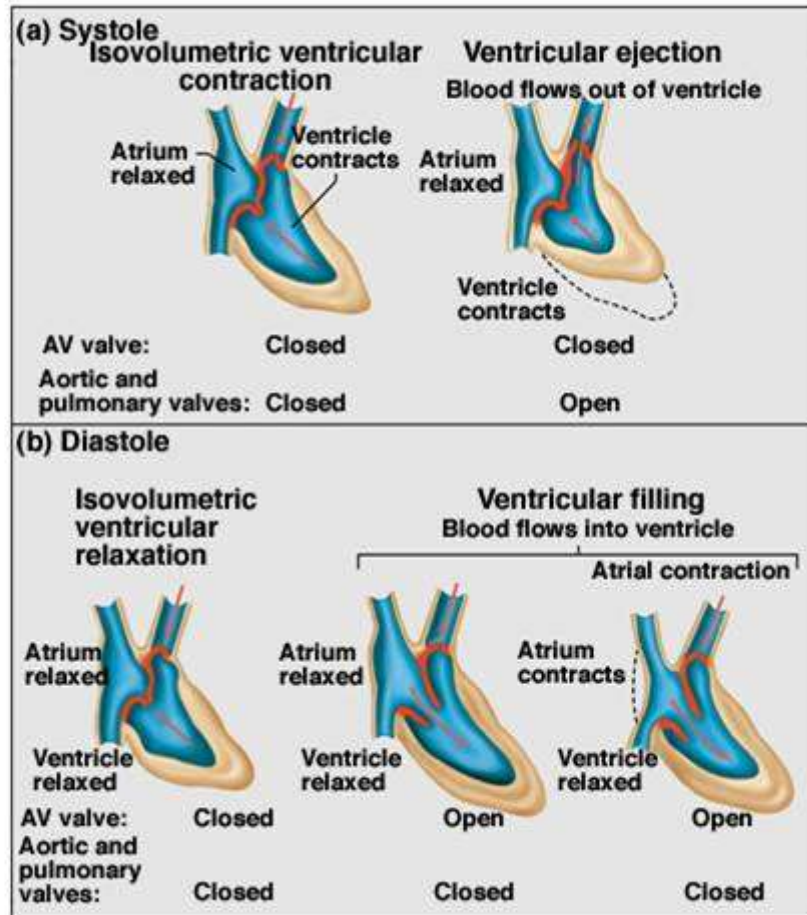
CONTRAZIONE VENTRICOLARE

La contrazione ventricolare ha una dinamica diversa nei due ventricoli legata alla struttura, a sua volta dipendente dall'azione:

- il **ventricolo destro** lavora contro resistenze più basse e quindi non ha bisogno di una parete muscolare particolarmente spessa. Questo concorda con il modo in cui si contrae, che corrisponde ad una attività a "mantice", ovvero la parete laterale si appiattisce contro il setto (comune ai due ventricoli, e dunque piuttosto spesso) provocando una contrazione eccentrica (appunto, a mantice);

- il **ventricolo sinistro**, avendo una parete muscolare molto più sviluppata, va incontro ad una contrazione molto più concentrica, con restringimento della cavità. Tale contrazione "tira" l'inserzione del ventricolo dx sul setto interventricolare, aiutando di fatto la contrazione del ventricolo dx.

Inoltre, c'è da considerare l'azione che i ventricoli determinano sugli atri. Ovviamente, durante la contrazione ventricolare le valvole sono chiuse, altrimenti il sangue tornerebbe indietro. Pertanto, l'accorciamento dell'asse lungo dei due ventricoli sposta in basso il piano di inserzione delle valvole, con conseguente aumento di volume degli atri. In altre parole, l'abbassamento del piano valvolare facilita il riempimento degli atri durante la sistole ventricolare.

IL CICLO CARDIACO

La **SISTOLE** (a) comincia con una contrazione ventricolare isovolumetrica in quanto le valvole sono tutte chiuse, ed essendo i liquidi incomprimibile, le fibre miocardiche non possono accorciarsi (prima fase sistolica). Quando le valvole di uscita (valvole semilunari) si aprono, inizia la contrazione, ovvero la sistole vera e propria (seconda fase sistolica). Quando la contrazione è terminata si passa alla **DIASTOLE** (b), la quale inizia con un rilassamento ventricolare isovolumetrico (prima fase diastolica), per il solito motivo per cui il sangue non è né comprimibile né espansibile. La chiusura delle valvole semilunari (seconda fase diastolica) fa sì che i ventricoli comincino a rilassarsi, senza dilatarsi perché il loro contenuto liquido è, appunto, indilatabile. Si aprono dunque la valvole atrioventricolari che permettono il riempimento ventricolare. La fine del riempimento ventricolare corrisponde alla concomitante contrazione atriale.

N.B. L'ultima figura in basso a destra della slide 6 mostra un ventricolo meno voluminoso rispetto alla figura precedente, come se contenesse un minor quantitativo di sangue, quando in realtà la contrazione atriale (seppur piccola) invia sangue al ventricolo, che dunque dovrebbe essere più "gonfio".

La slide 7 mostra in modo molto semplice e sintetico l'andamento del ciclo cardiaco, tenendo conto di alcune variabili, quali il volume ventricolare (ascisse) e la pressione ventricolare (ordinate), ma omettendone altre, quali il tempo, per il quale ci si può riferire alle lettere che corrispondono alle diverse fasi del ciclo stesso (A-F).

N.B. Da notare che se la pressione in ordinata inizia dal valore 0, il volume in ascissa inizia da un valore > 0, il che vuol dire che il cuore contiene sempre un po' di sangue e, dunque, non è mai vuoto.

FASE F-A: siamo nella fase di <u>rilassamento isovolumetrico</u> (prima fase diastolica), durante la quale la pressione sta scendendo verso lo 0. Con l'apertura delle valvole semilunari si arriva alla **FASE B** (seconda fase diastolica), che vede il <u>riempimento ventricolare</u>: dapprima vi è un aumento di volume con diminuzione di pressione (proprio per la dilatazione a cui il ventricolo sta andando incontro riempiendosi), poi la pressione torna a crescere in quanto si genera tensione passiva per via dell'arrivo di sangue nel ventricolo. Vi è in seguito un piccolo aumento di pressione e volume (**FASE C**) che corrisponde alla <u>sistole atriale</u>. Si passa dunque alla **FASE C-D**, fase verticale perché corrisponde alla <u>sistole ventricolare isovolumetrica</u> (prima fase sistolica) in cui la pressione nel ventricolo risale per effetto del riempimento, mentre il volume rimane costante. Nella **FASE E** (seconda fase sistolica) le valvole semilunari si aprono con conseguente diminuzione del volume tele-sistolico e <u>contrazione ventricolare</u>. In questa fase dapprima la pressione, a partire dal punto D, risale (da notare che la pressione al punto D, riferita sempre al ventricolo sinistro, ha un valore di circa 80 mmHg, ovvero è la pressione minima che si prende come riferimento nella misurazione della pressione arteriosa), e raggiunge valori massimi durante l'eiezione (120 mmHg, la cosiddetta pressione massima). Alla fine si

registra una diminuzione della pressione e il progressivo ritorno alla fase F-A, con la pressione al punto F che ha valori medi tra la pressione minima e quella massima.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 15/11/2012

15/11/12

Prof. Tassinari

Sbobinatore: Menti Cristina

CICLO CARDIACO (seconda parte)

Grafico (A): diapo 7, destra

Schema originario (B): diapo 7 e 8, sinistra

Grafico (C): diapo 8, destra

Una più articolata rappresentazione del ciclo cardiaco si può fare attraverso un grafico bidimensionale in cui è inserita la variabile del **tempo** *(C)*. In esso la variazione di **volume** è rappresentata con una curva distinta da quella della **pressione**, ma le due variazioni avvengono nello stesso arco di tempo (che, nel caso specifico, è un po' più di quello di un solo ciclo cardiaco). Questo tipo di tracciato, in cui le diverse variabili sono rappresentate in distinte curve, si definisce poligrafico.

(La descrizione del ciclo cardiaco si può fare liberamente attraverso l'una o l'altra curva. Il grafico C resta comunque la rappresentazione più completa. Il grafico A è più sintetico, ma non necessariamente più facile da spiegare; ndA)

Nel fare il confronto tra questo grafico e uno più semplice *(A)*, quello che riporta il volume in funzione della pressione e rappresenta il ciclo cardiaco con una curva chiusa *(cfr spiegazione in lezione precedente; ndR)*, bisogna prestare attenzione al fatto che la *fase C* di quest'ultimo corrisponde alla fase 1 del nuovo. A sua volta la fase C corrisponde all'ultima dello schema originario *(B)*. Trattandosi infatti di un ciclo, è possibile considerare come prima fase una qualunque di quelle che lo compongono e cominciare la descrizione da essa.

In realtà lo stesso numero di fasi è variabile.

Nel *grafico A* si considerano 4 fasi, distinte attraverso l'uso di sei lettere (A-F) in quanto due delle fasi sono isovolumetriche e sono rappresentate da segmenti di cui si indicano le estremità.

Nello schema *B* si considerano 5 fasi. In esso la fase della diastole è scomposta, infatti, in due parti:

fase indipendente dalla contrazione atriale

fase finale di contrazione atriale.

TRACCIATO POLIGRAFICO DEL CICLO CARDIACO

Nel *grafico C* vengono considerate 4 fasi:

1. seconda parte della diastole, comprende il riempimento ventricolare e il contributo dell'atrio al riempimento ventricolare (la scelta di rappresentare il tracciato a partire dai 2/3 finali della diastole permette di collocare a metà della curva quella che è la variazione principale di pressione/volume nel ciclo cardiaco; la prima parte della diastole è rappresentata nella parte terminale-destra del tracciato)

2. prima parte della sistole, isovolumetrica

3. fase di eiezione (seconda parte della sistole)

4. fase di ritorno alla situazione isovolumetrica.

Il *grafico C* riporta il tracciato di cinque variabili:

curva rossa – **volume** di sangue nel ventricolo sinistro. Il grafico si riferisce alla metà sinistra del cuore. Tuttavia, poiché nelle due metà ci sono gli stessi volumi di sangue in gioco, questa curva può riferirsi anche al ventricolo destro, i volumi in gico sono gli stessi *(cfr lezioni precedenti per considerazioni in merito; ndR)*.

curva fucsia – **pressione ventricolare**. È riferibile inequivocabilmente solo alla metà **sinistra**.Nel *grafico A* era rappresentata una curva volume-pressione in cui si considerava la variazione di pressione nel ventricolo. Il ventricolo destro ha una parete meno spessa e compie quindi meno sforzo rispetto a quello sinistro. Ha inoltre un circolo in cui spinge il sangue che è più breve e con minori resistenze. Le pressioni nelle arterie di uscita e nel ventricolo e atrio destro sono più basse.

curva blu – **pressione atriale sinistra**

curva viola – **pressione aortica** *(aggiunta importante; ndA)*

curva arancione – **toni cardiaci**

curva verde – **attività elettrica** registrata conelettrocardiogramma, la quale sta alla base dei meccanismi di accoppiamento tra eccitazione e contrazione.

Si considerano ora le curve del volume e della pressione atriale e ventricolare.

Nella **fase 1** continua il riempimento del ventricolo, che è già stato quasi del tutto completato. Esso comincia infatti con la diastole precedente. La valvola atrioventricolare è aperta e, contemporaneamente, quelle aortica è chiusa. Il volume aumenta, con una successiva salita rispetto alla linearità che rappresenta il contributo della contrazione atriale *(forse minimizzato nel grafico: considerando che viene indicato 140 mL come valore massimo raggiunto, è rappresentato un contributo più piccolo del 10% ; ndA)*.La contrazione atriale viene dopo l'onda P, che rappresenta la depolarizzazione degli atri, e la contrazione degli atri avviene un po'dopo. Si ricordi che la maggior parte del sangue (90%) passa nel ventricolo indipendentemente dalla contrazione atriale. Contemporaneamente la pressione ventricolare(viola) aumenta poco: aumenta infatti la tensione passiva, data da vincoli strutturali e dall'opposizione da parte di proteine interne alla cellula *(vd considerazioni fatte precedentemente, anche su chitina e collagene)*, che si oppone ad essa. La pressione atriale aumenta e tale aumento si registra quando l'atrio si contrae. La sua curva è sovrapposta a quella del ventricolo.

Nel passaggio dalla fase 1 alla **fase 2** il ventricolo comincia a contrarsi *(cfr curva dell'attività elettrica)* e l'aumento di sangue nel ventricolo fa chiudere la valvola atrioventricolare (mitrale nel caso specifico). Il volume rimane costante, perché tutte le valvole sono chiuse (fase isovolumetrica). La pressione ventricolare aumenta rapidamente, mentre quella atriale diminuisce perché l'atrio si dilata in seguito alla contrazione e all'accorciamento del ventricolo, che comportano l'abbassamento del piano valvolare.

Fase 3 (fase centrale della sistole): l'apertura delle valvole semilunari corrisponde a un punto importante del tracciato *(cfr curva della pressione aortica)*. Contemporaneamente le valvole atrioventricolari sono chiuse. La pressione aortica è minima. Ne segue l'eiezione di sangue nel ventricolo sinistro. In questa fase il volume diminuisce. Alla fine della sistole, nel passaggio alla fase 4, il volume (**volume telesistolico)** non è stato però espulso dal tutto: rimangono 65 mL in ciascun ventricolo (*valori del tutto realistici; ndA)*. Questo valore rappresenta circa la metà del volume massimo, costituendo un'importante riserva. Infatti può essere utilizzato come contributo all'eiezione. Il ventricolo non si svuota mai del tutto.

La **fase 4** corrisponde al secondo evento isovolumetrico, in cui le valvole sono tutte chiuse. Si tratta di una diastole isovolumetrica, del tutto simmetrica alla sistole isovolumetrica. La pressione ventricolare, via via che il ventricolo si rilassa dopo la fine dell'attività elettrica e l'inizio della ripolarizzazione, scende nettamente sotto a quella aortica e questo provoca la chiusura della valvola aortica.

Si considera ora la curva della pressione aortica.

Fasi 1-2: la pressione aortica continua a diminuire (diminuzione cominciata nel ciclo precedente); anche nella fase 2 scende, perché la valvola semilunare è chiusa.

Fase 3: in questa fase la pressione ventricolare incrocia quella aortica, corrispondendo alla **pressione minima aortica** (diastolica). La prima sta crescendo, mentre la seconda sta diminuendo.

Fase 4: la pressione aortica cala lentamente, senza raggiungere i minimi di quelle ventricolare e atriale.

Il **massimo della pressione aortica** (sistolica) è simile a quello della pressione atriale: **120** mmHg. Il minimo è intorno a **70** mmHg.

Si consideri ora la curva dell'attivitàelettrica.

Fase 1: la contrazione atriale avviene dopo l'onda P, che rappresenta la depolarizzazione degli atri. Il tempo che intercorre tra l'onda P e la contrazione atriale è dovuto ai meccanismi d'accoppiamento.

Nel passaggio alla **fase 2**, il potenziale d'azione (fase QRS dell'elettrocardiogramma, chiamato anche complesso rapido) dà origine alla contrazione ventricolare isovolumetrica (contrazione isometrica di un organo cavo su un liquido incomprimibile).

Fase 3: è una fase isoelettrica, ovvero piatta. La curva torna a salire in corrispondenza dell'onda T di ripolarizzazione ventricolare. Vi è quindi il passaggio alla **fase 4**.

Si consideri ora la curva dei tonicardiaci.

Fase 2: all'inizio della sistole, la chiusura delle valvole atrioventricolari (nel caso specifico la bicuspide, ma contemporaneamente si chiude anche la tricuspide) genera un suono, il **1° tono**. Esso non è istantaneo ma genera delle vibrazioni che durano per la maggior parte della sistole isovolumetrica**.**

Fase 4: dopo l'onda T, all'inizio della diastole, la chiusura delle valvole semilunari (aortiche nel caso specifico) genera il **2° tono**. Esso dura per la maggior parte della fase.

I toni si registrano con il fonocardiogramma *(diapo 18)* in cui ci sono due serie di onde principali, i due toni appunto. Il primo tono dura di più (0,15 s *è forse un po' troppo perché è un tempo maggiore a quello della durata della sistole isometrica; ndA)* ed è inoltre più basso (25-45 Hz rispetto ai 50 Hz del 2° tono). La durata dei toni è simile a quella delle fasi isometriche corrispondenti.

La distinzione tra i due toni può essere fatta all'auscultazione, anche senza strumenti, tenendo conto che la pausa tra il 2° e il 1° tono è più lunga di quella tra il 1° e il 2° (pause lunga e breve).

In un individuo giovane, magro e longilineo si possono distinguere anche altri due toni dopo il 2°, chiamati **galoppi**. Non necessariamente si distinguono però entrambi: più probabilmente si distingue o l'uno o l'altro. Il primo corrisponde al riempimento del ventricolo ovvero all'inizio della diastole (3° tono), il secondo alla contrazione dell'atrio ovvero alla fine della diastole (4° tono). Il rinvenimento di un terzo tono in un individuo è quindi normale.

L'apertura delle valvole non produce suono. Eccezioni a questa affermazione si riscontrano in quadri patologici per i quali si parla di **rumore cardiaco**.

Per ogni battito cardiaco si registra una pulsazione al polso e due toni all'auscultazione. La pulsazione è dovuta alla propagazione di un'onda (sfigmica) lungo le pareti arteriose, i battiti alla chiusura delle valvole.

L'attività elettrica e acustica delle due metà del cuore si possono distinguere, ma con difficoltà (con diagnostica strumentale fine od orecchio bene esercitato).

FOCOLAI DI AUSCULTAZIONE *(non li chiede)*

(diapo 18)

L'elettrocardiogramma rappresentato da un unico tracciato e il fonogramma del primo e secondo tono sono immagini generali. Ci sono poi focolai di auscultazione specifici e derivazioni elettrocardiografiche specifiche attraverso cui si può distinguere l'attività del ventricolo destro dal sinistro.

STRUMENTI DIAGNOSTICI

(diapo 19)

L'attività cardiaca, la struttura delle pareti e la funzionalità e integrità morfologica delle valvole si studiano con tecniche strumentali, essenzialmente con **metodi ecografici**. Essi si basano sull'uso di sonde che emettono ultrasuoni che, riflettendosi sul tessuto, generano un tracciato uni-, bi- o tri-dimensionale (dipende dalla tecnica). L'ampiezza del segnale è corrispondente alla densità del tessuto (può essere rappresentata da un tracciato o da una scala di grigi), mentre il tempo corrisponde alle distanze dall'emettitore al tessuto.

ATTIVITÀ ACUSTICHE PATOLOGICHE

I soffi cardiaci sono il corrispondente acustico di un flusso turbolento attraverso aperture ristrette in valvole o pareti miocardiche. Quindi, come regola generale, un soffio è causato o da qualcosa che dovrebbe essere aperto, ma non lo è sufficientemente; oppure da qualcosa che dovrebbe essere chiuso, ma non lo è del tutto.

Per capire se il soffio avviene durante la diastole o durante la sistole serve saper distinguere il primo tono dal secondo:

il soffio è sistolico se si sente tra il 1° e il 2°. In questo caso può essere dovuto o alla stenosi aortica (o più frequentemente della valvola aortica che apre male) o all'insufficienza della valvola mitrale;

il soffio è diastolico se si sente tra il 2° e il 1°. Può essere dovuto a stenosi della valvola atroventricolare o a insufficienza aortica/polmonare.

A questi si aggiunge il soffio dovuto a pervietà del setto interventricolare. In questo caso il sangue transita dal ventricolo sinistro a quello destro.

PRECISAZIONI SULLA FASE 3

(diapo 9, 10)

Per la maggior parte della durata della fase di eiezione, la curva della pressione ventricolare si trova al di sopra di quella aortica. Eppure quest'ultima aumenta comunque, perché la colonna di sangue in aorta subisce una spinta a causa della contrazione del ventricolo. C'è poi un'inversione di tendenza: la pressione aortica giunge a un valore maggiore di quella ventricolare. Questo avviene anche se dati sperimentali dimostrano che contemporaneamente la forza sviluppata dal ventricolo si sta riducendo, poiché sta finendo la contrazione. Per spiegare tale inversione si ricorre alla legge di Laplace.

LEGGE DI LAPLACE

La pressione ventricolare continua ad aumentare via via che la tensione della parete, espressione della forza contrattile, comincia a decrescere. Questo avviene per due cambiamenti: la parete del ventricolo aumenta di spessore (perché si accorcia e contrae concentricamente – **contrazione** auxotonica) e, contemporaneamente, il suo raggio (ventricolo assimilato a uno sferoide) diminuisce. Per la legge di Laplace la pressione in una sfera dipende da forze che tendono a tenere unite le due metà di una sfera e, contemporaneamente, a separarla. Essa è direttamente proporzionale alla tensione in funzione ad una proporzionalità diretta con il diametro (spessore della parete) e una proporzionalità inversa con il raggio.

P = (Tâˆ™2d)/r

(diapo 10) La legge permette di spiegare perché, via via che continua la contrazione del ventricolo, la pressione ventricolare (*curva nera*) aumenti nonostante la forza (*curva rossa*) cominci a decrescere.

Dopo la metà della fase di eiezione la curva della pressione aortica si trova al di sopra di quella ventricolare. Tale tendenza comincia poco prima e continua per 1-2 decimi di secondo, un tempo notevole durante cui le valvole semilunari restano aperte, nonostante la pressione aortica sia maggiore di quella ventricolare; il sangue continua a uscire. Ciò si spiega con la quantità di

moto: il flusso di sangue prosegue per inerzia. La pressione aortica aumenta più di quella del ventricolo sinistro perché l'aorta, essendo elastica, ha pareti che tornano su sé stesse e mantengono una riserva di forza (che è comunque quella uscita dal ventricolo). Questo fa chiudere le valvole.

Nella **dilatazione** avviene l'inverso di ciò che accade nella contrazione: il raggio aumenta e lo spessore della parete diminuisce. Di conseguenza diminuisce la pressione generata.

La legge permette la spiegazione anche di situazioni patologiche, in particolare della dilatazione ventricolare (**cardiomiopatie dilatative**). Tale condizione porta ad insufficienza cardiaca per insufficiente attività propulsiva del ventricolo sinistro. La spiegazione fisica, "laplassiana", è data dal fatto che il raggio aumenta invece di diminuire, mentre lo spessore decresce anziché crescere. Un cuore con cardiomiopatia dilatativa ha anche alterazioni delle singole fibre muscolari che portano a una generazione di forza insufficiente.

FRAZIONE DI EIEZIONE (EF)

Riferendosi al volume nel ventricolo, si definisce telediastolico quello al massimo del riempimento e telesistolico quello che resta dopo lo svuotamento parziale. Non si usano termini equivalenti per gli atri. Si parla anche di **volume sistolico** (Vs, in inglese *stroke volume*: volume di battito o scarica) che è la quantità di sangue espulso ad ogni battito. Per riferirlo al riempimento e allo svuotamento lo si esprime come differenza tra il volume telediastolico e quello telesistolico.

La frazione di eiezione è una misura percentuale del sangue che resta nel ventricolo sinistro dopo la sua contrazione, rapportato al riempimento. Si esprime con il volume sistolico diviso per quello diastolico. È pari a circa il 55-60% del volume totale contenuto nel ventricolo *(il valore della EF dipende dal numero attribuito a tale volume: se si indica di 130 mL, la sua metà sarà 65 mL e la EF sarà 50%; ndA).*

PRESSIONE ARTERIOSA E DEL VENTRICOLO DESTRO

(diapo 14)

Nell'**arteria polmonare** la pressione varia da un minimo di **8** mmHg a un massimo di **24** mmHg. Nel ventricolo destro si raggiunge quindi un valore poco al di sopra di quest'ultimo, con un valore minimo poco al di sopra dello 0.

PRECISAZIONI SULLE VARIAZIONI DI PRESSIONE E VOLUME *(meno importanti di quelle viste antecedentemente; ndA)*

TRACCIATO DELLA PRESSIONE AORTICA

(diapo 16, 17)

Il tracciato della pressione aortica viene in realtà dedotto da quello carotideo, essendo l'aorta difficilmente accessibile per cause anatomiche. Si registra come equivalente del **polso aortico**. Il tracciato, oltre alle variazioni sistoliche e diastoliche comuni alle altre arterie, possiede **l'incisura dicrota** che è provocata dalla caduta di pressione e dall'immediato rimbalzo della colonna di sangue sulle valvole semilunari appena chiusesi.

La pulsazione si sente al polso carotideo, radiale (polso anatomicamente definito), femorale, tibiale anteriore, popliteo. *(Polso: termine che in medicina ha un duplice significato a seconda che si tratti di anatomia o medicina interna. In anatomia, è una regione corrispondente alla zona di passaggio tra l'avambraccio e la mano. In medicina interna, si indica come p. il fenomeno che consiste nella dilatazione ritmica dei vasi sanguigni, determinata dall'urto provocato sulle pareti dei vasi stessi dalla quantità di sangue che il cuore vi immette ad ogni sistole. Può essere apprezzato con la palpazione di una qualunque arteria accessibile: normalmente viene rilevato a livello dell'arteria radiale. – da corrieredellasera.it. Non ho trovato da quale polso sia stato dato il nome all'altro, se all'arterioso dall'anatomico o dall'anatomico all'arterioso; ndR).*

POLSO VENOSO

(diapo 17: N.B. le due curve rappresentate sono tracciate con scale diverse, le ordinate non ci sono. Vanno rapportate alle rappresentazioni delle diapo precedenti, realistiche – curve blu e viola di grafico C; ndA)

Corrisponde alle variazioni di pressione atriale. Nel tracciato sono visibili alcune onde verso l'alto (positive, pressione che cresce) ed altre verso il basso (negative).

Quelle positive sono:

A – È l'onda della **contrazione atriale**, quella che precede la fase isovolumetrica (seguita a sua volta dalla fase di eiezione).

C – È l'onda che dipende dalla protrusione della tricuspide causata dalla contrazione del ventricolo nella fase isovolumetrica (sporge anche se trattenuta dalle corde papillari). Questo dà una spinta che si registra come onda positiva (C sta per carotide, secondo la spiegazione dell'evento basata sulla trasmissione di un'onda di pressione dalla carotide).

V – è quella dell'*ingorgo venoso* dovuto all'accumulo di sangue per la chiusura delle valvole atrioventricolari (ritorno venoso è continuo, non pulsatorio come quello delle arterie).

Quelle negative sono:

X – tra C e V, corrisponde alla fase di dilatazione dell'atrio causata dall'abbassamento del piano valvolare durante la sistole.

Y – ha luogo dopo la diastole isometrica, all'apertura delle valvole atrioventricolari quando gli atri particolarmente riempiti (tanto che c'è stato l'ingorgo venoso) si svuotano. Segue la contrazione e, quindi, una nuova onda A.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 19/11/2012

FISIOLOGIA 19/11/2012
Sbobinatore: Milani Anna

<u>LA GETTATA CARDIACA E LA SUA REGOLAZIONE</u>

Questo argomento permette di collegarne assieme molti altri, in particolare i meccanismi cellulari e subcellulari, le peculiarità del miocardio, del meccanismo contrazione-eccitazione, l'effetto delle
catecolamine, il fattore cronotropo e inotropo e la loro interazione, evidente nell'accelerazione di battiti, e l'aumento del volume espulso come costituenti della gettata cardiaca. La gettata ha un valore medio di riferimento, ma può aumentare anche di 5-7 volte nel caso di esercizio fisico.

<u>Gettata cardiaca= volume di sangue espulso da ciascun ventricolo in un minuto.</u>

È importante ricordare di fare riferimento a ciascun ventricolo, per cui il cuore complessivamente ne espelle il doppio, e sottolineare il parallelismo e l'identità d'azione (ma non dei volumi) del ventricolo sinistro e destro.
Il valore medio della gittata è intorno a 5 litri (5000 ml) ed è il prodotto di due fattori: frequenza e volume sistolico. <u>Gettata cardiaca= frequenza x volume sistolico (GC= FxVS).</u>
Questi due fattori,frequenza e volume, vanno distinti perchè ciascuno è regolato differentemente (con riferimento al fattore inotropo e cronotropo): risultano tuttavia concomitanti e sinergici, ovvero si potenziano a vicenda.

In base a questo valore diciamo che:
GC= 5 l in quanto:
F= 72 battiti/min -- -> questo fattore è soggetto ad enorme variabilità,ed è dipendente
dall'individuo e dal momento per l'effetto cronotropo;
VS= 70 ml/battito ---> ponendo la differenza tra il volume sistolico e
quello diastolico.
5 litri rappresentano la gittata dell'individuo medio, considerato a riposo (ed è essa stessa enormemente
variabile). Tale valore viene misurato attraverso vari metodi:

1)<u>il metodo " classico",</u> risalente all '800, così definito in quanto ad oggi il più consolidato (sebbene non il più usato),che si basa sul principio di Fick ed è utilizzato quando il paziente è in terapia intensiva o in
condizioni particolari di monitoraggio; richiedendo un approccio particolare, non può essere applicato nella pratica quotidiana. Si basa sulla conservazione della quantità di massa.

il PRINCIPIO DI FICK su cui si basa afferma che la quantità di O_2 contenuta nell'arteria polmonare addizionata a quella che entra dagli alveoli, deve essere uguale a quella contenuta nelle vene polmonari nell'unità di tempo considerata.
Va ricordato che LA GETTATA CARDIACA DEL VENTRICOLO DESTRO VA TUTTA AI POLMONI, MENTRE QUELLA DEL VENTRICOLO SINISTRO E' DESTINATA AGLI ORGANI DELLA GRANDE CIRCOLAZIONE.

Si misura quindi la gettata del piccolo circolo, che è uguale a quella del grande circolo: i polmoni sono organi attraverso cui passa tutta la gittata proveniente dal ventricolo destro.
In altre parole, la quantità di O_2 contenuto nelle vene polmonari (cioè quello che torna ai polmoni) è uguale a quello che passa nelle arterie e dagli alveoli al sangue, cioè che viene assorbito nell'unità di tempo. Ai polmoni attraverso le arterie polmonari arriva sangue venoso contenente i 3/4 di ossigeno presente nel sangue arterioso; quest'ultimo nei polmoni si arricchisce di O_2 che nell'unità di tempo passa dall'alveolo al sangue. Perciò nell'unità di tempo si trova nel sangue arterioso, che torna al cuore sinistro grazie alle vene polmonari, la somma delle due quantità.

Diapositiva 2-3.
Si può misurare quanto ossigeno passa da un alveolo al sangue, cioè quanto ne viene sottratto al sistema aria-ambiente, equivalente a quanto ossigeno viene consumato dall'individuo a riposo nell'unità di tempo.
È in media di 200ml. Le altre quantità, cioè quale volume di ossigeno arriva al polmone e quanto ne parte, non possono essere misurate (avremmo già l'incognita che cerchiamo). Dovremmo quindi misurare l'ossigeno che passa nel flusso per un minuto nell'arteria polmonare e può essere invece misurata anche la quantità di ossigeno nel sangue venoso: essa è pari a 160ml/l, cioè i ¾ del totale. L'ossigeno che arriva al cuore, dopo che il sangue ne ha “catturato” 200ml, a sinistra diventa 200ml/l: disponendo di una quantità di due concentrazioni, si può calcolare il volume di sangue che passa nei polmoni in un minuto (gittata cardiaca) dividendo il volume di ossigeno assorbito per la differenza di concentrazione. La quantità di ossigeno assorbita nell'unità di tempo, divisa per la concentrazione arteriosa e quella venosa, ci dà la misura della gettata cardiaca.
GC= O_2 consumato/([O_2] vena polm. - [O_2] arteria polm.) = 250/(0.20-0.15)=5000ml/min. Quindi, dividendo 200ml/min per la differenza tra 200ml nel sangue arterioso delle vene e 160 ml concentrazione del sangue venoso delle arterie, si ottiene la gettata cardiaca di
5000ml/min (5 l/min).

Lo stesso concetto in termini diversi diventa:
Q1= O_2 che arriva al polmone -> GC x [O_2] art.polm
Q2= O_2 che penetra, consumato
Q3= O_2 nelle vene polmonari -> GC x [O_2] vene polm.
quindi Q1+Q2= Q3
GC x [O_2] art.polm. + O_2 consumato =GC x [O_2] vene polm.

Isolando GC otteniamo:
GC= O_2 consumato/([O_2] vena polm. - [O_2] arteria polm.) = 250/
(0.20-0.15)=5000ml/min.
Questo è l'enunciato del principio di Fick con il suo svolgimento.

Quali sono le difficoltà d'applicazione di tale metodo?
1)L’impiego dello spirometro,uno strumento per rilevare il passaggio di gas attraverso i polmoni;
2) Il campionamento del sangue su cui studiare le misurazioni d'O_2, per capire dalla sua concentrazione in quale volume incognito si diluisce il volume di O_2 misurato, ossia quello scambiato, grazie all'approccio appena citato.
3) Il prelievo di sangue venoso e arterioso. È una pratica piuttosto invasiva soprattutto per quanto riguarda il sangue venoso,mentre quello arterioso ha una concentrazione di O_2 che non varia apprezzabilmente nelle arterie sino a livello dei capillari: un prelievo di sangue arterioso può essere eseguito tranquillamente a livello dell’arteria brachiale.Il problema riguarda il sangue venoso, perchè il consumo di O_2,soprattutto
nell'individuo in attività, varia sensibilmente da distretto a distretto.

In genere i 3/4 dell'O_2 arterioso rimane “a fine giro”,cioè quando il sangue con l'ossigeno arriva al cuore destro, ma questo valore varia in caso di esercizio intenso svolto con gli arti superiori,e attraverso la vena cava superiore arriva sangue con meno O_2 rispetto a quello che giunge dalla cava inferiore.
Pertanto questo prelievo può essere svolto più agevolmente se il paziente è in terapia intensiva, altrimenti si deve provvedere ad un cateterismo per arrivare almeno fino al cuore destro,in modo da ottenere il sangue venoso richiesto per applicare con precisione tale procedura.

Riassumendo, per il principio di Fick (che probabilmente ad oggi non è comunque il più attendibile) sono fondamentali :
1)la conservazione della massa (tanto volume che si riunisce in un volume incognito);
2) la misurazione del volume di O_2 e le concentrazioni applicando la formula;
3) il campo di applicazione reale, ragion per cui questo approccio non risulta essere d'uso comune.

Esistono altri metodi, che seguono lo stesso principio generale di conservazione della quantità di massa, ma sono usati poco nei Paesi sviluppati:

A) Diluizione di un indicatore
Viene iniettata una sostanza colorata in un vaso, e misurata la sua diluizione nel corso dell'arteria **Diapositiva 4**.
L'intensità del colore, rilevata nel paziente sottoposto a questo metodo, definisce una curva. Quella continua rappresenta la curva reale, che non scende perchè quando la concentrazione scende, il sangue compie il giro e il colorante diluito ritorna lì . È una curva polifasica, da essa viene calcolata l'area sottesa e vengono estrapolate le concentrazioni medie lungo le curve. La freccia indica l'esempio di riferimento (una è il doppio dell'altra); in questo caso si iniettano 5 mg della sostanza che definiscono una concentrazione di 0,25 mg per 100ml per un tempo di 24secondi. In quanto volume si è diluita in un minuto la sostanza? Ossia, qual è il flusso, la gittata? Se questo volume è 5/0,25 (dove 5 è il quantitativo iniettato che diventa 0,25 ogni 100ml) si può dire che il volume di sangue è 20 volte 100 ml in 24 sec (tempo di durata della curva). Ovvero, 5000ml in un minuto (2000:24=x:60).

B) tecniche di termodiluizione
Procedimento analogo alla diluizione di un indicatore, svolta con soluzione fisiologica ad alta temperatura, rilevando come variabile la variazione di temperatura.

C) Tecniche angiografiche (tecnologia di imaging)
Iniettando mezzi di contrasto, si ricavano i volumi.

D) tecniche di ecodopler (tecnologia di imaging)
Attraverso l'ecografia si misura routinariamente la gittata cardiaca (GC= FxVS), che permette di misurare il volume delle camere cardiache (volume telediastolico, tele sistolico e sistolico) .

CONTROLLO DELLA GETTATA CARDIACA

Diapositiva5.
Quali sono i mezzi che l'organismo dispone per controllarla? Abbiamo detto che GC= F x VS, dove Vs è definito anche come Volume di battito (stroke volume).
Questi due fattori sono attribuiti alle due parti del miocardio: lo Stroke volume si riferisce al muscolo cardiaco (miocardio aspecifico di lavoro), la frequenza al nodo senoatriale, il pacemaker d'eccellenza (miocardio specifico).
La frequenza è determinata da una serie di fattori e attività appartenenti sia al parasimpatico (che rilassa e decelera l'attività cardiaca, con l'acetilcolina e i recettori muscarinici) che all'ortosimpatico (che invece accelera, servendosi della noradrenalina e dei recettori beta-adrenergici, come l'adrenalina della midollare del surrene). Sia l'adrenalina che la noradrenalina (doppie frecce) sono importanti perchè evidenziano che l'azione sulla frequenza è sinergica a quella sulla forza, esercitata ugualmente dall'ortosimpatico e dall'adrenalina (non dal parasimpatico!).
Il volume di riempimento, cioè quello ventricolare telediastolico, rappresenta un altro fattore, inerente alle proprietà meccaniche della cellula cardiaca e completamente indipendente dal simpatico e parasimpatico, che può essere definito non inotropo, e dipende dalla capacità di distensione delle fibre di cardiomiociti.

Per ottenere una panoramica sulla gettata cardiaca è utile distinguere il controllo di frequenza da quello del volume sistolico.

1. Il CONTROLLO DELLA FREQUENZA
E' affidato all'adrenalina, che agisce sui recettori beta del simpatico e sul parasimpatico quando con il vago agisce sui recettori colinergici-muscarinici.
Dal punto di vista anatomico per il parasimpatico esiste una differenza di lato, perchè le fibre del nervo vago che hanno una distribuzione più accentuata al miocardio aspecifico sono principalmente quelle del nervo vago di destra. Nel simpatico questo problema non sussiste.
A livello molecolare, l'ortosimpatico attiva la corrente del Ca^{2+} transiente all'inizio dell'attività di pacemaker fosforilando il canale del Ca^{2+} dall'interno e attiva la Caronte funny, inibita dal
K^+, pur attivando le correnti K^+ che rischierebbero di innescare la corrente funny.
L'ortosimpatico, inoltre, agisce sulle correnti pacemaker e Ca^{2+}, mediato da cAMP e PKA,mentre il parasimpatico sulla corrente K^+ e ha funzione di inibizione diretta della corrente pacemaker.
Come interagiscono tra loro i meccanismi parasimpatico e orto simpatico (acceleratore)?
Vari approcci suggeriscono la maggiore importanza del primo sul secondo.

Diapositiva 12.

Gli esperimenti farmacologici fatti su individui normali, misurando la frequenza cardiaca (ordinate), e valori semiquantitativi (ascisse) riguardanti dosi di sostanze, che corrispondono a somministrazioni diverse rispetto al livello di controllo di F=60-70battiti/min. Si tratta di un farmaco che blocca i recettori muscarinici, l' ATROPINA (utilizzato per le bradicardie acute), e di un farmaco che invece blocca i recettori adrenergici, il PROPRANOLOLO (fa parte dei beta bloccanti ed è usato per la terapia dell'ipertensione frequentemente).
Se si inietta atropina, bloccante del "freno" cioè dell'acetilcolina, la Frequenza aumenta molto. Se si blocca l'acceleratore la Frequenza invece non si riduce altrettanto.
La seconda parte dell'esperimento evidenzia che sia quando i due farmaci sono somministrati per primi in soggetti normali, sia quando seguono reciprocamente la somministrazione dell'altro, il risultato è lo stesso: il propranololo beta-bloccante non riduce molto la frequenza accelerata dall'atropina, e viceversa
quest'ultima accelera invece di molto la frequenza poco rallentata dal propranololo.

Si dimostra così che il freno (componente vagale) conta di più dell'accelerazione.

Un altro esperimento evidenzia che l'efficacia della stimolazione simpatica elettrica dei nervi cardiaci funziona poco, poichè le variazioni del numero di battiti,ottenuta senza stimolare insieme anche il vago, provoca un aumento della variazione relativa di 80 unità (da 60a 140 battiti/min).
Se invece si stimola il vago a frequenze crescenti (4/min, 8/min) si nota un aumento ben più contenuto: si parte da un livello più basso di 90 battiti e con un decremento di 60 si ottiene 30: l'aumento è molto
piccolo. Premendo sul freno del vago, l'effetto dell'ortosimpatico è molto ridotto. Paragonandoli separatamente, ha più effetto il parasimpatico, facendoli invece interagire l'acceleratore funziona
molto poco. È un'azione più rapida, sorge in un tempo breve e dura poco.
L'effetto del vago è rapido, rappresentato graficamente con un'onda quadra,mentre l'accelerazione del simpatico impiega più tempo a realizzarsi e dura anche di più. Ciò succede perchè agiscono entrambi attraverso recettori diretti meccanotropici, ma per quanto riguarda il vago sono presenti solo le proteine
G intermembrana, con azione legata alla scomposizione delle diverse subunità delle medesime e un'azione diretta su parte delle subunità dei canali del potassio. Diversamente, nel simpatico intervengono le fasi aggiuntive delle adenilato ciclasi, delle cascate intracellulari innescate dal secondo messaggero con l'attivazione finale della fosfochinasi A e la fosforilazione interna dei canali del Ca^{2+}.
Nel trapianto cardiaco i nervi non ricrescono, perciò non è possibile ripristinare un controllo nervoso,quindi la frequenza tende ad aumentare. Ciò dimostra ulteriormente che il freno integro, nell'individuo sano, è più importante dell'acceleratore. Il freno può essere tolto totalmente, ma l'acceleratore invece non può "scomparire" completamente. Rimane infatti l'ormone della midollare del surrene, l'adrenalina, ad agire su questa funzione. Quest'ultima viene prodotta e messa in circolo con l'attività fisica/emotiva,e nell'individuo a riposo essa è limitata e controllabile .La frequenza accelerata ancora una volta conferma che tolto il
freno funziona di più l'acceleratore.

L'INFLUENZA DEL VOLUME CIRCOLANTE SULLA FREQUENZA CARDIACA
I volumi circolanti si riferiscono al fatto che la frequenza cardiaca è anche influenzata da recettori che rilevano i volumi di sangue e la pressione che essi determinano sulle pareti cardiache.
I recettori si distinguono in:
- recettori di bassa pressione,presenti negli atri e sensibili a piccoli stiramenti;
-recettori di alta pressione: stimolati da variazioni notevoli di volume o pressione,si trovano nei grossi vasi arteriosi; sono i BAROCETTORI che si trovano nell'arco artico e nel seno carotideo.

Essi influenzano la frequenza in modo opposto: quelli atriali causano un'accelerazione; ciò si realizza a frequenze relativamente basse altrimenti i due meccanismi si annullerebbero. Infatti, i recettori
dei grossi vasi decelerano. Solo in questo secondo caso la risposta di rallentamento fa parte del riflesso barocettivo.
L'annullamento sarebbe dovuto al fatto che entrambi i recettori sono stimolati, in tempi diversi, dall'aumento di volume sperimentalmente indotto.

Diapositiva 13.
Infusione endovenosa --> aumento pressorio nell'atrio destro--> stimolazione
dei recettori atriali- -> riflesso di Bainbridge -> frequenza accelerata.
A ruota, l'aumento di pressione a seguito dell'aumentata distensione del volume telediastolico provocherà un aumento di spinta sui grandi vasi che innescherà il riflesso barocettivo. L'accelerazione prevale a frequenze basse, il rallentamento a frequenze alte.
Inoltre, a parità di resistenza di Ohm con l'aumento della gittata aumenta anche la pressione.
In ogni caso, la risposta dipende dalla modulazione del sistema nervoso autonomo (s.n.a.),
prevalentemente vagale (che origina dal nucleo motorio dorsale e dal nucleo ambiguo bulbare).

L'esercizio algebrico si applica alle interazioni con l'attività respiratoria.

Nel polso c'è un'aritmia sinusale (normale, dipende dalle variazioni del nodo senoatriale) respiratoria, soprattutto riscontrabile in soggetti giovani, alti e magri. La frequenza aumenta nell'inspirazione (quando la durata del ciclo diminuisce e c'è attività ortosimpatica) e si riduce nell'espirazione (quando la durata è più lunga e l'attività è vagale).

Si verifica una diretta inibizione del centro cardiaco bulbare (vago), che quindi comporta un'accelerazione della frequenza, nel caso:
- dell'inspirazione, dovuta al centro respiratorio bulbare;
-della variazione di volume polmonare (ad opera dei recettori di stiramento), dovuta alla variazione di pressione intratoracica;
- del riflesso di Bainbridge, dovuto alla variazione del ritorno venoso.
Il centro cardiaco bulbare (vago) è invece stimolato, inducendo così il rallentamento della frequenza, dall'azione del Riflesso barocettivo, provocato dalla variazione di pressione arteriosa.

Nel seno carotideo e arco artico si trovano anche i chemocettori periferici nei pressi dei barocettori, dato che sono una zona di estrema importanza.

EFFETTO PRIMARIO

L'effetto primario è contrario e antagonista ai successivi. Per una modesta stimolazione in risposta
a piccole variazioni di pressione parziali di O_2 e CO_2 dell'attività respiratoria a partire da quella dei glomi, prevale il rallentamento.
Quando c'è una modesta ipossia(cioè una riduzione parziale di O_2) e ipercapnia (un aumento di concentrazione e di pressione parziale di CO_2) si assiste al rallentamento, perchè l'effetto dei chemocettori è quello di stimolare il centro vagale. Le afferenze decorrono con il vago e con il
glossofaringeo, arrivano al centro vagale e stimolano il freno, rallentando la frequenza.

EFFETTO SECONDARIO
Se invece la stimolazione dei chemocettori è notevole e c'è una maggior ipossia ed una maggiore ipercapnia, si avrà attività respiratorie maggiorate,cioè si respira più a fondo e più velocemente. Questo aumento comporta l'aritmia respiratoria, con aumentata distensione polmonare,
che è effetto diretto dell'ipocapnia per risposta compensatoria, e l'inibizione del freno, con accelerazione come risposta secondaria.

L'EFFETTO PRIMARIO,CHE PROVOCA RALLENTAMENTO, PREVALE SE LA STIMOLAZIONE DELL'ATTIVITÀ RESPIRATORIA È MODERATA; viceversa, per stimolazioni intense ed intense risposte respiratorie, prevalgono gli effetti secondari.

2. Il CONTROLLO DEL VOLUME SISTOLICO
Il volume è sotto controllo diretto della forza contrattile dei cardiomiociti.
Esso è distinguibile in 2effetti:
a) ESTRINSECO, dipendente da nervi ed ormoni;
b) INTRINSECO, senza nervi nè ormoni affiliati; questo a sua volta si distingue in:
- OMEOMETRICO (effetto Treppe) = a parità di lunghezza (avviene
cioè indipendentemente dalle variazioni di lunghezza)
- ETEROMETRICO = con variazioni di lunghezza, quindi anche dipendente da forze e volume. (es: effetto della troponina).

L' **EFFETTO TREPPE/scala/di Bowditch** consiste in un aumento di forza dipendente dalla frequenza,
ovvero dal Ca^{2+} residuo dopo ogni contrazione.
È un effetto non troppo rilevante, poichè per visualizzarlo è necessario un preparato isovolumetrico, ottenibile "cucendo" le valvole.
In questo modo il comportamento risulterà quello tipico della fase isovolumetrica, durante tutta la sistole. Altrimenti, in vivo nel ventricolo si assisterebbe ad un aumento di forza e di pressione per effetto eterometrico, cioè provocato dall'aumento della distensione. Anticipando un battito si realizza la situazione in cui il Ca^{2+} risulta elevato dentro ogni cardiomiocita,per cui la forza sviluppata è ancora maggiore. La forza sviluppata dipende dal maggior livello di Ca^{2+} residuo, a parità di distensione (situazione omeometrica). Nel cuore in situazione normale, questa forza risulta maggiore perchè è
in un intervallo compensatorio.
L'effetto di una sistole prematura (ottenuta grazie a un preparato isovolumetrico di ventricolo isolato) è l'effetto di Treppe,che si verifica in situazioni di laboratorio. In vivo c'è sempre un aumento del
riempimento (volume telediastolico).
In laboratorio, è richiesta una frequenza non elevata, la cui costituente minima è il battito in più, e che abbia il limite di mantenere il ventricolo in condizione isovolumetrica.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 20/11/2012

Elena Paiola

Prof. G. Tassinari

20/11/12

Fisiologia I e Biofisica

CONTROLLO DELLA GITTATA CARDIACA

[Riguardo la lezione precedente il prof ha precisato che il metodo di FICK è più preciso dei metodi ecografici]

I meccanismi di controllo della **gittata cardiaca** comprendono:

1. il controllo della frequenza, che abbiamo già visto;

2. *2.* quello del VOLUME SISTOLICO direttamente correlatpo alla forza. Si può distinguere in due attività:i ntrinseca ed estrinseca . per quanto riguarda l'attività intrinseca del cuore, indipendente da nervi e ormoni, ovvero volume sistolico emesso come conseguenza dello sviluppo sistolico, si può distinguere una componente marginale, già vista, detta **omeometrica** (= a parità di lunghezza indipendente dal meccanismo molecolare della troponina) e una componente invece che vedremo oggi che è senz'altro una delle tre regolazioni più importanti ovvero la forza **eterometrica** che si basa sul controllo intrinseco attraverso variazioni di lunghezza della fibra -quindi di volume del ventricolo- ed è appunto il meccanismo legato alla <u>variazione di volume telediastolico</u>. [? gli altri fattori che influenzano il volume sistolico in cui non vediamo quello di bodich o fenomeno della scala (effetto TREPPE), c'è il meccanismo intrinseco di variazione di volume con aumento di volume telediastolico aumento di volume diastolico o aumento di volume dI eiezione (STROKE) Ndr: *la contrattilità cardiaca pùò variare al variare della pressione perché si modifica concentrazione Ca 2+ intracellulare. Man mano che aumenta f aumenta anche la spinta contrattile cardiaca. La concentrazione di Ca 2+ dipende dal potenziale d'azione al minuto e dalla diminuzione del tempo dedicato alla diastole, cioè il tempo dedicato all' estrusione degli ioni calcio*
3. l'altro è quello che riguarda il meccanismo estrinseco legato a nervi e ad ormoni di cui il principale è l'adrenalina.

MECCANISMO INTRINSECO ETEROMETRICO (che opera attraverso variazioni di volume che sono precisamente aumenti del volume telediastolico)

MECCANISMO DI STARLING [GRAFICO SLIDE 22]

Nel grafico vediamo come in funzione del volume ventricolare telediastolico, aumenti lo sviluppo di tensione ovvero di forza cioè pressione ventricolare e tensione attiva. All'aumentare in ascisse del riempimento, aumenta sull' asse delle ordinate la forza e quindi il volume espulso durante la sistole.

Abbiamo già visto anche con il modello del muscolo papillare che il livello a cui arriva la distensione,(cioè il livello a cui arriva il volume telediastolico di ciascun ventricolo), è funzione di una certa resistenza alla dilatazione che la costituzione anatomica e istologica del miocardio offre, quindi è funzione della tensione passiva che si misura come riempimento diastolico.

In ascisse troviamo la lunghezza della fibra miocardica e in funzione di questa lunghezza è rappresentata (in ordinata) la variazione di tensione passiva all'interno del ventricolo, che a sua volta può condizionare fino a quando la cavità si può riempire: cioè a un certo punto si oppone la tensione passiva, che viene generata dalla forza che riempie (P=F/S), però a un certo punto stira l'elastico fino al punto massimo, quindi, in sostanza, è una misura della lunghezza a cui può arrivare la fibra ovvero il volume del ventricolo.

Tutto questo è definito dalla **legge di FRANK STARLING** detta anche LEGGE DEL CUORE che dice che **la forza di contrazione aumenta con la lunghezza delle fibre miocardiche a riposo.** È la relazione che abbiamo già visto parlando degli esperimenti sul muscolo papillare isolato.

Tale legge è la conseguenza degli studi si Frank e Starling, vissuti tra '800 e '900; gli esperimenti sono del 1914.

[FIGURA SLIDE 25]

Aumentando il riempimento si aumenta la forza. Il preparato sperimentale di Starling consisteva in un PREPARATO CUORE-POLMONI (O DI STARLING, appunto) dove la circolazione generale è esclusa e tutto il sangue è dirottato tutto nel piccolo circolo.

Come funziona? Il sangue viene riportato all'atrio destro, rappresentato da un serbatoio, attraverso un condotto. Dall'atrio destro va regolarmente ai polmoni dove viene ossigenato e con le vene polmonari viene portato all'atrio sinistro; dall'atrio sinistro finalmente va in aorta, ma l'aorta è incanulata e il sangue viene portato attraverso un tubo di gomma che passa attraverso quella che si chiama "resistenza di Starling", cioè un manicotto che può essere più o meno compresso, quindi una resistenza variabile che serve nel modello sperimentale a riprodurre e mimare le condizioni reali del circolo, prevalentemente arteriolare. Il sangue poi passa in una serpentina riscaldata da un becco-bunsen e torna al serbatoio.

A questo punto basta sollevare più o meno il serbatoio per variare la pressione (variare la forza di gravità) e quindi la pressione di riempimento del cuore destro, ma di conseguenza anche del cuore sinistro essendo ovviamente i due mezzi cuori in serie uno rispetto all'altro. Ogni volta che si alza il serbatoio la pressione aumenta, aumenta quindi la forza che fa riempire e aumenta il volume telediastolico. Aumenta quello che abbiamo già definito PRECARICO. Possiamo variare a piacimento entro i limiti della distensibilità, quindi delle proprietà flessive della parete miocardica, il riempimento del ventricolo destro, ma poi in serie di quello sinistro.

D'altra parte in questo modello è evidente che possiamo anche variare quello che abbiamo chiamato il POSTCARICO: cioè quando la contrazione del ventricolo sinistro trova ostacolo nell'espellere il sangue nel grande circolo (mimato dal tubo e dalla resistenza variabile).

Quindi il preparato di Starling è un preparato cuore-polmoni che permette di variare facilmente il precarico, cioè il riempimento, e anche il postcarico, cioè la difficoltà allo svuotamento del ventricolo (in realtà nel modello il precarico agisce direttamente sul ventricolo destro, mentre il postcarico sul ventricolo sinistro, ma essendo in serie i due è come se potessimo parlare in generale di ventricolo).

In realtà è solo il primo caso, **solo l'aumento del precarico cioè, che è utile, cioè che influenza in positivo la gettata cardiaca (la gittata sistolica e quindi cardiaca a parità di frequenza)**; l'aumento del postcarico è una sorta di impiccio, è un ostacolo, che il meccanismo di Starling permette di superare, ma l'aumento del postcarico non contribuisce mai all'aumento della gittata cardiaca, perché ovviamente l'aumento delle resistenze, la diminuzione cioè del calibro arteriolare non sarà mai un fattore positivo a fattore della gittata cardiaca (motivo per cui la pressione alta non fa bene all'attività cardiaca).

VARIAZIONE DI PRECARICO [SLIDE 26]

È il primo caso: alzando il serbatoio si induce una variazione di precarico –si riempie di più- e la pressione venosa misurata nell'atrio destro aumenta bruscamente nel momento in cui si alza il serbatoio. Conseguentemente nel volume ventricolare cosa succede? Ciascuna linea nera del disegno rappresenta l'escursione sistodiastolica; cioè la variazione tra minimo e massimo: la linea rappresenta la variazione tra volume telesistolico (il minino) e telediastolico (il massimo). [il grafico è fatto al "contrario": meno volume in alto, più volume di basso NdR];quindi l'ampiezza di ciascuna linea rappresenta il **volume sistolico.**

Si vede subito che il volume sistolico prima dell'aumento di precarico è molto minore rispetto a quello che c'è dopo.

Quindi ad ogni variazione di riempimento si accompagna un aumento assoluto di svuotamento. Non è in generale un aumento relativo; in generale l'aumento è solo assoluto: l'assoluto è la variazione sistodiastolica, ma **non c'è un aumento relativo ovvero la frazione di deiezione resta la stessa** (più o meno).

Perché? Come faccio a vederlo? Perché il volume telesistolico (=fine svuotamento) residuo è maggiore. In assoluto si svuota meno, espelle più sangue ma rimane un volume telesistolico maggiore (le ordinate crescono verso il basso); quindi alla fine dello svuotamento rimane più sangue; se fosse un aumento anche relativo resterebbe lo stesso volume di prima.

VARIAZIONE DI POSTCARICO [SLIDE 27]

In quest'altro caso abbiamo la seconda situazione in cui abbiamo una variazione di postcarico, cioè si chiude gradatamente e gradualmente la valvola a valle nel vaso d'uscita che sostituisce l'aorta.

In questo grafico in basso vediamo diverse misure della pressione aortica via via crescenti, ovviamente misurate a monte della strettoia, dell'occlusione. In questa situazione vediamo che progressivamente **l'escursione sistodiastolica, cioè il volume sistolico, segue le variazioni di pressione aortica, rimanendo però più o meno lo stesso, le variazioni sono piccole rispetto al grafico precedente.**

Si realizza un aumento di forza con lo stesso meccanismo di prima: il ventricolo che non può spingere fuori il sangue si distende, **si avvicina a una condizione isovolumetrica** (quella a valvole chiuse) e l'aumento di forza (proprio come nella sistole isovolumetrica) vince la resistenza. Però senza variazioni apprezzabili di volume. Per questo un aumento delle resistenze non è mai un fattore favorevole per la gittata cardiaca: il cuore fatica di più, lavora di più per vincere un postcarico che aumenta ma non rende di più.

Mentre lavora di più ma rende anche di più se quello che aumenta è il precarico.

Quindi lavora di più in entrambi i casi ma se viene riempito di più spinge più sangue, se viene ostacolata l'uscita spinge lo stesso sangue lavorando di più.

Questo oggi ha delle basi nel modello del muscolo papillare isolato con tutte le caratteristiche che abbiamo visto, con aumento di precarico nella fase di fine diastole e con l'aumento di postcarico in quella che corrisponde all'inizio della sistole quindi sistole isovolumetrica (vedi lezione sul muscolo papillare).

RELAZIONE LUNGHEZZA-TENSIONE NEL MUSCOLO SCHELETRICO

Si tratta di una relazione simile, ma non uguale, a quella che si trova nel muscolo scheletrico quindi si può dire che il meccanismo di Starling è un caso particolare della relazione lunghezza tensione che vige per il muscolo scheletrico.

È un caso particolare della relazione lunghezza tensione soprattutto nel senso che non è come si credeva una volta che fosse in gioco una lunghezza ottimale diversa; invece caso particolare significa che la **lunghezza ottimale del sarcomero è la stessa, ma la curva tra minimo e massimo di forza sviluppata è diversa è più ripida e questo perché dipende da una relazione a livello molecolare molto diversa tra troponina e calcio.**

La troponina cardiaca a parità di calcio, come abbiamo già visto, ne carica di più se è allungata. È comunque calcio dipendente, nel senso che un fattore diverso dal calcio sulla lunghezza della troponina rende il calcio più o meno efficace, però dipende dal calcio: a parità di calcio funziona meglio se il sarcomero è allungato, però se il calcio aumenta tutto funziona ancora meglio.

Questo è un caso esemplare di come diversi fattori cooperino; abbiamo già visto che **la frequenza lavora bene con la forza perché l'ortosimpatico lavora su entrambe**, anzi –come vediamo- si condizionano l'un l'altra e, in questo caso, invece la forza legata a un meccanismo intrinseco, si basa su il legame del calcio che varia con un meccanismo estrinseco!

(SLIDE 33) Nel cuore intero (rispetto al muscolo papillare isolato) il volume diastolico del ventricolo può essere preso come indice della lunghezza iniziale, la pressione intraventricolare sistolica come indice di forza o tensione attiva, quella diastolica come indice della tensione passiva. È un altro modo di rappresentare lo stesso concetto visto poco fa.

PRESSIONE MASSIMA ISOVOLUMETRICA

Andando un po' più sullo specifico andiamo a considerare un parametro che viene utilizzato molto spesso. Giocando sul postcarico ci si avvicina ad una condizione che si avvicina a una condizione isovolumetrica: fin qui abbiamo visto situazioni in cui la contrazione segue la resistenza mantenendo la stessa gettata o volume sistolico, a fronte di una resistenza che cresce, però via via aumenta la tensione passiva ed a un certo punto non funziona più: ha un ambito, un range di validità non infinito, quindi a un certo punto **aumentando la resistenza il sangue non esce più e quindi si realizza una condizione isovolumetrica**. Quella cioè che, in un ciclo cardiaco normale, vale per un decimo di secondo finchè la contrazione ventricolare non supera la resistenza delle semilunari e della colonna di sangue a valle, invece sperimentalmente si può aumentare fino a **misurare il massimo possibile della contrazione del ventricolo**, cioè si ottiene la misura della **PRESSIONE MASSIMA ISOVOLUMETRICA SVILUPPATA DAL VENTRICOLO** SINISTRO a parità di precarico. È una misura clinica che si fa per misurare l'efficienza cardiaca. Il concetto è semplice: a parità di riempimento quant'è la massima pressione che il ventricolo può sviluppare per vincere una resistenza? L'asintoto rappresenta il massimo, la pressione massima isovolumetrica appunto.

CURVA DELLA PRESSIONE MASSIMA ISOVOLUMETRICA

Se poi **variamo il precarico** può ottenere un'altra curva che si chiama **CURVA DELLA PRESSIONE MASSIMA ISOVOLUMETRICA**. Quello che vediamo (SLIDE 35) in caso di aumento di precarico è che c'è un aumento della distensione (vedi curva della tensione passiva) e un aumento del riempimento (come vediamo dal solito grafico in cui in ascissa ci sono i volumi e in ordinata le pressioni).

(SLIDE 35) Possiamo rappresentare l'attività cardiaca nell'ambito di questi massimi in relazione a diversi livelli di riempimento e in relazione a diversi livelli di postcarico cioè di resistenza, venendo a definire delle curve di pressione massima isovolumetrica ma con variazioni sia del volume sistolico sia del lavoro cardiaco. Di fatto queste rappresentate sotto le curve delle pressioni massime isovolumetriche sono curve pressione-volume. Si vede che la curva pressione-volume per livelli crescenti di precarico si sposta verso destra e l'area aumenta; (l'area non colorata è più grande di quella colorata; essendo l'area colorata quella che corrisponde a un precarico maggiore.) Si vede cioè ciò che era stato dimostrato con l'esperimento di frank-starling, cioè c'è un'escursione di volume (volume sistolico= ascisse) maggiore ma c'è uno svuotamento minore; [?a fine svuotamento (il punto A del tracciato pressione-volume)?]

Il punto A (SLIDE 36) corrisponde al volume telesistolico che è minore a riposo, rispetto a dopo un aumento di precarico, ma il volume sistolico (differenza tra punto A e punto C,) al contrario, è maggiore.

Nel caso invece dell'aumento di resistenza, di postcarico, (SLIDE 37) -di fatto anche questa rappresentazione dell'esperimento di starling- appena questo aumenta dalla curva chiusa che rappresenta il ciclo cardiaco (la variazione pressione volume a riposo, quella colorata) si passa alla linea tratteggiata che dice che c'è una fase intermedia in cui all'aumento di resistenza (postcarico) corrisponde un momento (qualche battito) in cui c'è MINOR VOLUME SISTOLICO CON MAGGIOR PRESSIONE. Siamo sotto la curva dei massimi, quindi in una situazioni in cui il cuore riesce a espellere sangue, ma ne espelle meno generando più pressione per vincere l'ostacolo del postcarico; fino ad arrivare alla situazione in cui grazie al fatto che espellendo meno sangue il volume telediastolico è aumentato e si è innescato in altro modo il meccanismo di starling, grazie a questo la pressione -che resta

aumentata- riesce a espellere la stessa quantità di sangue delle ascisse dell'area a curva continua non colorata, rispetto a quella a curva continua colorata.

È l'altro modo di dire che l'aumento di precarico da luogo a variazioni di volume sistolico con una minima variazione di pressione, mentre l'aumento di postcarico genera un ripristino del volume sistolico con notevoli variazioni di pressione.

La curva pressione- volume da cui siamo partiti parlando di ciclo cardiaco (SLIDE 36) rappresenta anche la curva del lavoro cardiaco. Infatti il lavoro è una forza per una lunghezza, ma il lavoro è anche un valore di pressione per volume ed è quindi facile capire che sono la stessa cosa perché passando per la trasformazione che la pressione è una forza su una superficie e il volume è una misura lineare al cubo a quel punto semplificando si vede che c'è un'equivalenza tra le due formule L=Fl e L=PV. Quindi il grafico pressione-volume è una rappresentazione del lavoro cardiaco, oltre ad essere il ciclo cardiaco.

$L=F\cdot l$

$L=P\cdot V$

$P=F/l^2$

$V=l^3$

Questo per dire **che l'area aumenta in entrambi i casi: aumenta il lavoro in entrambi i casi** perchè aumenta prevalentemente la base (precarico, aumento di volume) o perché aumenta prevalentemente l'altezza (postcarico, aumento di pressione).

Questo è solo per dire che **il meccanismo di starling non è gratuito, implica attività metabolica crescente**; l'allungamento della troponina è solo il grilletto che scatena l'eccitazione-contrazione ma poi quello costa, ci saranno specifici ponti trasversi. Dunque più efficienza del cuore ma a prezzo di maggior lavoro, tanto che poi nell'aumento di postcarico questo può essere dannoso a lungo termine per l'attività cardiaca.

(un importante fattore che agisce sul precarico è la spremitura delle vene, meccanismo che l'organismo realizza sempre in occasione per es di un'attività fisica o di situazioni di risposta a uno stress di qualsiasi genere)

COROLLARI DELLA LEGGE DI STARLING:

1) MECCANISMO DI STARLING COME EQUALIZZAZIONE (=mantenimento uguale) TRA LE PORTATE DEI DUE VENTRICOLI (GRAFICO SLIDE 39)

I ventricoli sono obbligati a lavorare insieme: non è possibile che uno pompi meno dell'altro perché altrimenti c'è una stasi di sangue o nei polmoni o nel circolo periferico. Questo si vede bene dall'effetto del meccanismo di starling considerando l'eiezione cardiaca (=volume sistolico)in funzione della pressione (in ascisse) nell'atrio destro e nell'atrio sinistro. **Pressione atriale che può essere presa come indice indiretto ma proporzionale al riempimento ventricolare (proporzionale al volume telediastolico).**

Se consideriamo una situazione in cui la pressione atriale è uguale nei due atri (A= atrio dx, B=atrio sx), **l'eiezione ventricolare(volume sistolico ventricolare) in funzione del riempimento è maggiore nel ventricolo destro rispetto al sinistro.** Se questo succedesse, grazie al fatto che i due sistemi sono in serie, immediatamente passato il polmone, il sangue arriverebbe all'atrio sinistro in quantità maggiore e così facendo porterebbe la pressione atriale sinistra a valori più alti. In realtà è proprio quello che succede: se istantaneamente(per qualche battito), per diversi motivi legati anche all'attività polmonare, condizioni posturali ecc, l'eiezione del ventricolo dx supera quella del ventricolo sx, immediatamente dopo il riempimento dell'atrio sx fa aumentare la pressione nell'atrio sx e questo posta a una maggiore eiezione del ventricolo sinistro, compensando così la situazione iniziale.

Quindi di fatto il cerchio rosso (ovvero che la pressione atriale sia la stessa) può succedere solo transitoriamente, a parità di pressione atriale lo svuotamento ventricolare è maggiore a destra perché il ventricolo destro deve vincere minore resistenza. Quindi in realtà il ventricolo destro ha meno bisogno del meccanismo di starling; se il ventricolo destro avesse un meccanismo di starling uguale al ventricolo sinistro, manderebbe in circolo più sangue. Ma il ventricolo destro è sottile si contrae con meno forza e quindi, sviluppando più forza,manda la stessa quantità di sangue; la quantità di sangue espulsa è la stessa tantè vero che pressioni atriali diverse, indice di riempimento ventricolare diverso, corrispondono alla stessa gettata sistolica. Se succede per qualche istante che si verifichi la relazione di uguale pressione per ovvi motivi il sangue che torna all'atrio sx realizza di nuovo la condizione normale cioè gittata uguale pressione diverse.

2) MECCANISMO DI STARLING COME COMPENSO DELLA BRADICARDIA

Quanto più lenta è l'attività cardiaca, cioè minore è la frequenza, maggiore è il tempo di riempimento, maggiore è il riempimento telediastolico e quindi maggiore è il volume sistolico. Quindi, in qualsiasi cuore, **più lenta è l'attività, maggiore è la resa** grazie al meccanismo di starling, perché maggior distensione implica automaticamente –non senza spese energetiche- una contrazione più vigorosa e quindi un volume sistolico maggiore.

(SLIDE40) il motivo per cui dopo quella che si chiama "pausa compensatoria" di un'attività irregolare, ectopica (una extrasistole), spesso succede (se l'extrasistole capita al momento giusto) che sparisce completamente il battito normale conseguenza del nodo sinusale, e il battito successivo è più forte (è lo stesso meccanismo del compenso della bradicardia; è il caso singolo che corrisponde alla bradicardia: qui intervallo lungo tra intervalli brevi, nella bradicardia intervalli tutti lunghi).

Ed è quello che si diceva ieri a proposito dell'effetto Treppe: nell'effetto treppe bisogna stare attenti che l'effetto che si spiega con l'aumento del calcio residuo, non sia contaminato dal maggior riempimento legato a una pausa compensatoria, motivo per cui questo marginalissimo effetto treppe richiede un preparato isovolumetrico, cioè non deve variare il volume altrimenti siamo nell'ambito del meccaismo di starling.

MECCANISMO ESTRINSECO

Il meccanismo estrinseco corrisponde a quello nervoso e ormonale (adrenalina e altri ormoni minori).

È un altro dei tre meccanismi fondamentali: frequenza, forza con controllo intrinseco e forza con controllo estrinseco.

La stimolazione simpatica del ganglio stellato (fusione tra ultimo cervicale e primo toracico da cui partono la gran parte dei nervi cardiaci ortosimpatici) aumenta la pressione nel ventricolo sinistro e la sua accelerazione (la sua velocità di determinazione): **riduce la durata della sistole mentre aumenta la durata relativa della diastole.**

Quindi la stimolazione simpatica aumenta la contrattilità (effetto inotropo), riduce la durata della sistole e aumenta la velocità del rilasciamento (effetto lusitropo) e la durata relativa della diastole.

(slide 47) Questo grafico mostra l'effetto della stimolazione simpatica e fa vedere che durante la stimolazione simpatica c'è insieme un aumento di forza (ordinate) che una diminuzione del tempo in cui si sviluppa la forza: accorciamento della durata della sistole quindi allungamento relativo della diastole.

La stimolazione simpatica ha effetti sulla forza distinti da quelli sulla frequenza, poiché in questo caso agisce sul miocardio aspecifico anziché su quello specifico; ma i due effetti sono concomitanti, con la conseguenza che una sistole più forte e più breve in un cuore che batte a frequenza più alta lascia tempo sufficiente per il riempimento diastolico.

Abbiamo detto che la frazione di eiezione non varia in modo apprezzabile per il meccanismo di starling; quindi lo starling da solo non funziona ma per fortuna il meccanismo di starling lavora sempre insieme al meccanismo estrinseco, se non altro per il fatto che **l'innesco fisiologico dello starling è l'aumento del ritorno venoso che dipende dal simpatico:** il simpatico mentre stimola la spremitura delle vene stimola anche il cuore, in genere l'attivazione del simpatico è massiccia è difficile che si attiva a pezzetti quindi mentre stimola il cuore stimola anche le vene, arriva più sangue quindi mentre aumenta il meccanismo propriamente inotropo-quantità-di-calcio-dipendente, innesca anche il meccanismo di starling.

Se c'è stimolazione adrenergica per ogni livello di volume telediastolico determinante uno starling (ascisse), la curva dove c'è anche stimolazione simpatica è più alta in ogni punto rispetto alla curva di controllo.

EFFETTI DEGLI ORMONI

Gli ormoni che hanno un effetto positivo sulla gettata cardiaca sono:

- Catecolamine; adrenalina in primo posto; effetti anche sul circolo, infatti vedremo che ci sono recettori alfa e beta con effetti diversi anche se diciamo che prevalentemente in circolo sono più numerosi gli alfa, dei beta troviamo i beta2 ma vedremo cosa significa. L'effetto delle catecolamine sulle vene aumenta il postcarico, l'effetto delle catecolamine sulle arteriole invece aumenta il precarico e ci sono sicuramente casi complessi in cui succedono entrambe contemporaneamente e bisogna vedere chi prevale.

- Corticosurrenalici, in particolare i glucocorticoidi, hanno un'azione permissiva, cioè non agiscono direttamente, ma fanno funzionare meglio le catecolamine e hanno una certa abilità nell'inibizione del re-uptake: se vengono ricaptate meno agiscono di più. Quindi un'azione indiretta.

- Così anche gli ormoni Tiroidei: aumentano il numero di recettori beta cardiaci e quindi in questo senso hanno un'azione permissiva sulle catecolamine. Inoltre hanno altri tipi di azioni, per es un'azione anabolizzante cioè di stimolazione della sintesi proteica che va ad agire in particolare sulle catene pesanti della miosina quindi rinforzano il cuore; e poi ha un effetto sul circolo: legati alla vasodilatazione: azione sia diretta degli ormoni tiroidei sul muscolo liscio sia indiretta perché gli ormoni tiroidei fanno produrre più calore e il calore dilata i vasi.

- Insulina: agisce non solo inducendo i trasportatori di glucosio ma anche inducendo e attivando altri enzimi nel metabolismo cardiaco; la cosa interessante è che l'insulina non dipende dai recettori beta.

- Invece il suo principale antagonista il Glucagone agisce sul cuore attraverso i recettori beta che però lui attiva attraverso una proteina G diversa da quella delle catecolamine.

- Ormone della crescita, somatotropo (GH), il suo effetto sul tropismo del cuore e quindi sulla gettata cardiaca è dubbio; quello che appare certo è che potenzia l'effetto degli ormoni tiroidei mentre è ancora dubbio che abbia un effetto da solo.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 22/11/2012

22/11/2012

Sbobinatore: Poli Marta

ARTERIE E PRESSIONE ARTERIOSA

PRESSIONI NEL SISTEMA VASCOLARE

(v. diapositiva 2)

Il grafico mostra in ordinata, in mmHg, la pressione e nelle ascisse diversi segmenti del circolo, arterie arteriole capillari venule e vene. Si prendono in considerazione sia la circolazione sistemica che quella polmonare.

Dal grafico in diapositiva si può dedurre che:

- Ci sono <u>due regimi pressori</u> diversi nella circolazione sistemica e in quella polmonare; le due circolazioni hanno due range diversi e separati, non vi sono intersezioni o sovrapposizioni tra le due curve;

- <u>Tutte le pressioni sono più alte nella circolazione sistemica</u>;

- In entrambi i casi <u>la pressione si attenua</u> nel passaggio da arterie a vene, i range si assottigliano, si passa da un'area di valori a una linea (si considerano P e la resistenza che si oppone al flusso, il flusso si attenua e la pressione diminuisce nel circolo);

- <u>Le pulsazioni si attenuano e poi scompaiono</u>: in arterie e arteriole, in entrambi i circoli, ci sono pulsazioni, ossia variazioni di pressione tra la pressione massima o sistolica e la minima, la cosiddetta diastolica; nel passaggio ai capillari le pulsazioni scompaiono (*la figura è infedele in quanto le pulsazioni non scompaiono alla fine dei capillari ma già all'inizio degli stessi, nei capillari il sangue non pulsa).*

Nelle arterie vi sono tre tonache: avventizia, muscolare e endoteliale. Funzionalmente la parte più importante è la tonaca più esterna, ossia l'avventizia, che è connettivale e particolarmente ricca di elastina. Per questo le arterie, oltre ad essere dei vasi di conduzione che essendo a inizio circolo incanalano il sangue, hanno anche un'importante funzione che è conseguenza della grande presenza di elastina: sono una riserva di pressione.

N. B. *Quando si parla di pressione (senza aggettivi) generalmente si intende la pressione arteriosa.*

MOVIMENTO DI SANGUE DURANTE IL CICLO CARDIACO

(v. diapositiva 4)

Nella sistole cardiaca alle arteriole arriva solo una parte del sangue che esce dai ventricoli: solo 1/3 del flusso o volume sistolico. I restanti 2/3 sono immagazzinati nelle arterie grazie alla componente elastica delle loro pareti e sono spinti poi nelle arteriole durante la diastole.

La parte che procede è quella spinta durante la sistole e determina la pressione sistolica. Quella che esce senza spinta, durante tutta la diastole, determina la pressione diastolica.

N.B. *Spesso quando si parla di flusso si intende la gettata, in realtà è il flusso al minuto che equivale alla gettata; in altri casi quando si parla di flusso si intende volume sistolico.*

MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Il migliore tra i metodi di misurazione resta la misurazione tradizionale che prevede l'uso dello sfigmomanometro a mercurio (di Rivarocci). Per la misurazione si usa l'arteria brachiale perché in tutte le arterie la pressione non decrementa, lo fa solo dopo, dalle arteriole, quindi la brachiale è più comoda di altre.

Metodo per la misurazione:

1. Si posiziona il manicotto o bracciale sul braccio, il manicotto comprime la brachiale ed esercita una pressione opposta a quella del cuore.
2. Con una pompa si gonfia il manicotto fino a un punto in cui il flusso arterioso è fermo. Per sapere quando fermarsi nel gonfiare si palpa l'arteria a valle, non si ascolta, così si sente se non ci sono più pulsazioni e quindi non c'è flusso (n*el misurare la pressione si usa il mercurio perché è molto pesante, è 13,6 volte più pesante dell'acqua, se si usasse un altro materiale la colonnina sarebbe altissima*).
3. Si posiziona il fonendoscopio a valle del manicotto, sull'arteria brachiale, alla piega del gomito (p*er avere un valore più preciso occorre lasciare uno spazio tra il manicotto e il fonendo, se si posiziona il fonendo sotto il manicotto la pressione di questo può lievemente alterare la misurazione*).
4. Si apre la valvola per lasciare uscire l'aria, molto lentamente, dal manicotto. Al primo battito che si sente si ha la pressione massima o sistolica. Il primo rumore si sente perché appena la pressione del manicotto è uguale e subito minore rispetto alla sistolica il flusso non è laminare ma turbolento. Il rumore è dovuto quindi dall'urto del sangue proveniente dal cuore e rilasciato sul sangue fermo a valle.
5. Si lascia uscire ulteriormente l'aria. Il suono si attenua fino a scomparire. La prima fase in cui si sente ancora del rumore, ma questo è attenuato, è la fascia di incertezza; il rumore si sente comunque perché nonostante la colonna non sia più interrotta il flusso del sangue è ancora turbolento perché l'arteria è ancora lievemente compressa. Quando il suono scompare si misura la pressione minima o diastolica. Il margine tra la fascia di incertezza e quando il suono scompare del tutto è minimo, circa 3 mmHg, quindi dipende molto dall'orecchio di chi fa la misurazione riconoscerlo. I rumori uditi sono detti toni di Korotkoff.

P.S. *Terminologia:*

- la pressione massima è la pressione sistolica,

- la pressione minima per correttezza non dovrebbe essere chiamata diastolica infatti mentre nella sistole c'è spinta, al di fuori della sistole non c'è nulla che spinga il sangue contro le pareti arteriose e quindi determini pressione ma in una fase della sistole in cui non c'è spinta, cioè nella sistole isometrica, che dura circa 1/10 di secondo, la pressione comincia già a diminuire, quindi, in realtà, la pressione diastolica sarebbe un'altra pressione sistolica (vedi diapositiva sul ciclo cardiaco).

FILTRO IDRAULICO

Le arterie funzionano come un riserva di pressione, questa funzione delle arterie è definita anche come filtro idraulico. Questa finzione è legata alla distensibilità delle arterie stesse.

Nella sistole il sangue scorre verso i capillari.

Nella diastole il sangue continua a scorrere verso i capillari, ma solo perché c'è ritorno elastico.

Il filtro idraulico può anche essere chiamato Windkessel, ossia "serbatoio di vento", il temine tedesco in origine era usato a indicare un sistema usato dai pompieri per aumentare la pressione dell'acqua usata per spegnere gli incendi.

Se le arterie sono rigide ciò non funziona: nella sistole si ha un flusso verso i capillari, nella diastole però il flusso è compromesso in base al grado di rigidità dell'arteria.

Le arterie ottimizzano la funzione di pompa del cuore: per gli organi serve un'irrorazione continua, non pulsatoria, quindi servirebbe una pompa continua ma ovviamente il cuore è un pompa intermittente; l'elasticità delle pareti arteriose risolve la pulsazione e quindi la discontinuità di flusso.

Il ritorno elastico delle arterie favorisce l'attività del cuore perché diminuisce il suo lavoro.

a) Se ho una POMPA CONTINUA (non esistente in biologia):

si ha una certa quantità di flusso iniziale: 100mL/s e si ha una certa resistenza: 1 mmHg/mL al sec.

Quindi la pressione sarà $\Delta P = \Phi \cdot R$ = 100mmHg (*pressione=flusso per resistenza)*

E il lavoro sarà $W = P \cdot V$=10000mmHg•mL al sec (1,33•10^7 dine•cm) (*lavoro=pressione per volume).*

b) Se ho una POMPA INTERMITTENTE su un tubo NON distensibile:

con gli stessi valori di prima, si ha l'emissione dello stesso volume in metà del tempo; la pressione necessaria di fronte alle stesse resistenze diventa P=200mmHg. Quindi avere lo stesso flusso in metà del tempo costa il doppio della pressione.

Il lavoro allo stesso modo raddoppia: W=20000mmHg•mL ogni sec.

c) Se ho una POMPA INTERMITTENTE su un tubo DISTENSIBILE:

la resistenza è la stessa, il flusso è uguale quindi la pressione media per tutto il secondo resta costante a 100mmHg e anche il lavoro ritorna ad essere 10000mmHg•mL al sec.

Quindi il fatto di avere un tubo distensibile mantiene relativamente elevata la pressione anche durante la diastole, quindi contribuisce alla spinta e per questo diminuisce il lavoro del cuore.

Questo si può anche dimostrare biologicamente (*v. diapositiva 12*):

Il lavoro è biologicamente misurato come consumo di ossigeno. In un esperimento si misura il lavoro di un cuore animale (in questo caso cane) su un condotto di plastica rigida e sull'aorta: si nota che sul tubo rigido il lavoro, al pari del volume sistolico

spinto, è maggiore rispetto al lavoro sull'aorta, cioè si spende più energia per pompare il sangue attraverso un condotto rigido che attraverso un condotto elastico.

DISTENSIBILITÀ (COMPLIANCE) AORTICA

La funzione di riserva di pressione può non funzionare sempre, è condizionata da quanto elastica è l'arteria. La misura dell'elasticità è la compliance.

Compliance= Δvolume/Δpressione

Distensibilità di solito si usa per indicare una distensibilità o elasticità lineare, come quella di un elastico; la compliance è invece una misura tridimensionale, infatti a parità di distensibilità lineare, una struttura tridimensionale più grande ha, per definizione, una compliance maggiore.

La compliance aortica diminuisce con l'età! (*v. diapositiva 13*)

Nel grafico ci sono diverse curve di compliance in cui in ascisse c'è ΔP e in ordinata ΔV e si misura quanto aumenta di volume l'aorta a parità di variazioni di pressione; nel giovane la curva è ripida, quindi per piccole variazioni di pressione si hanno grandi variazioni di volume, mentre nell'anziano la curva tende ad essere piatta, c'è una scarsa distensibilità.

Se la compliance diminuisce con l'età, il MODULO ELASTICO aumenta con essa.

Il modulo elastico è il contrario dell'elasticità, è definito come il rapporta tra la tensione e l'allungamento, secondo la legge di Hooke: $\mathbf{E_P = \Delta P/(\Delta D/D)}$ con D:diametro medio, a riposo, e ΔD: massimo della variazione del diametro di un vaso. E_P sta ad indicare il modulo elastico di Paterson. Quanto più piccolo è il rapporto al denominatore, tanto più grande sarà il valore totale, quindi meno si distende più grande è E.

(*v. diapositiva 14*)

Vi sono dei trattamenti chimico-biochimici che possono essere usati per modificare il modulo elastico. Se si tratta l'arteria con:

- Acido formico: questo denatura il collagene, residuando le fibre elastiche quindi si ha ringiovanimento: diminuisce il modulo elastico (la curva è simile a quella dell'età 0-10);

- Tripsina: è un enzima proteolitico che agisce in particolare sull'elastina, residuano le fibre collagene quindi si ha invecchiamento: aumenta il modulo elastico (la curva è simile a quella dell'età 80-100).

(*v. diapositiva 15*)

In sistole c'è l'aorta dilatata, è spinto 1/3 del volume sistolico,

in diastole grazie al ritorno elastico si spostano 2/3 del volume.

Su questa base si effettua una media ponderata, ossia si calcola la pressione arteriosa media.

PRESSIONE ARTERIOSA MEDIA (PAM): aritmeticamente è più vicina alla pressione minima che alla sistolica perché 2/3 del volume sistolico sono emessi durante la diastole.

Se PS: 125 e PD:75 la PAM=1/3PS + 2/3PD=45+50=92 mmHg

oppure PAM= PD + 1/3(PS-PD)=75+1/3(125-75)= 92 mmHg

Questo concetto serve perché agli organi arriva il sangue con pressione media e il flusso è in base a questa. Nella fisiologia la PAM è fondamentale, in clinica invece è poco usata.

NB: (PS-PD) è chiamata Pressione Differenziale o Pulsatoria.

(*v. diapositiva 16*)

Dal grafico si deduce che con un'età maggiore di 40 anni aumenta più la sistolica che la diastolica.

DETERMINANTI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA MEDIA

Fattori fisiologici:

- Portata cardiaca (frequenza cardiaca per volume sistolico) o gettata o flusso
- Resistenza periferica

Fattori fisici:

- Volume ematico arterioso
- Compliance arteriosa

I fattori fisiologici agiscono attraverso quelli fisici per determinare la pressione. La pressione è regolata in base alla gettata e alla resistenza ma dipende anche dal volume ematico presente momento per momento nel vaso e dalla distensibilità del vaso stesso.

Molto comune è l'aumento patologico di pressione, vi sono molti fattori da indagare.

La PAM è determinata dalla gettata (portata) cardiaca e dalle resistenze periferiche.

$\Phi=\Delta P/R$

$R=\Delta P/\Phi$

$\Delta P=\Phi R$

Quindi la pressione aumenta sia che aumenti il flusso (gettata) sia che aumenti la resistenza periferica, c'è una proporzionalità diretta:

- Se aumenta il flusso, a parità di resistenza: aumenta la pressione
- Se aumenta la resistenza, a parità di flusso: aumenta la pressione.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 23/11/2012

Stefano Agnolin

Prof. Alberto Cangiano

23/11/2012

L’ELETTROCARDIOGRAMMA (ECG)

CONFRONTO TRA TRACCIATO ELETTRICO E MECCANICO NEL MUSCOLO SCHELETTRICO E NEL MUSCOLO CARDIACO

In entrambi i tipi di tessuto il potenziale d’azione è il segnale iniziale che innesca, con piccolo ritardo, la contrazione. Vi sono però differenze della durata del potenziale d’azione tali per cui la curva del tracciato elettrico che si registra durante l’attività di questi due tipi di muscoli è profondamente diversa, la prima diapositiva mostra questa differenza.

[*Diapositiva 1*]

Mostra il tracciato elettrico del muscolo cardiaco (**elettrocardiogramma**) e il tracciato meccanico di una singola contrazione del muscolo diaframma (**elettromiogramma**). Il muscolo diaframma si contrae durante un’inspirazione (atto respiratorio). Il tracciato elettrico è costituito da una serie di punte che formano una curva caotica dove vi sono molte onde sovrapposte una all’altra, ciascuna delle quali è un potenziale d’azione. Ciò è riferito a una singola contrazione del muscolo diaframma (nota di Tassinari). La contrazione del diaframma determina l’abbassamento del muscolo è l’aumento del diametro verticale.

Il muscolo scheletrico e cardiaco hanno una durata simile per quando riguarda la contrazione, la differenza è nel tracciato elettrico.

Il tracciato elettrico relativo al muscolo cardiaco (**elettrocardiogramma**), e in particolare alla contrazione dei ventricoli contemporaneamente durante un singolo battito, è costituito da poche onde, a cui possiamo dare un nome. Il nome che si da alle onde è **Q**, **R**, **S**.

Nel muscolo scheletrico ci sono dunque una serie di potenziali d’azione, mentre nel miocardio vi è un numero ridotto di onde. Ciò non è dovuto al fatto che vi è un numero minore di fibre (centinaia di migliaia attive contemporaneamente), ma alla diversa durata del potenziale d’azione. La fibra muscolare scheletrica, così come la fibra nervosa, ha un potenziale d’azione dell’ordine di 1-2 ms, mentre il potenziale d’azione della singola fibra miocardica è circa 100 volte più lungo (100-200 ms).

Durante il singolo battito cardiaco vi è anche la contrazione degli atri che precede di poco la contrazione dei ventricoli. Questo fenomeno si accompagna con un'altra onda dell'ECG che si chiama onda **P**.

INTRODUZIONE ALL'ELETTROCARDIOGRAFIA

-

L'elettrocardiogramma costituisce la registrazione delle differenze di potenziale elettrico create alla superficie del corpo dai fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione che si ripetono a livello delle fibre miocardiche ad ogni ciclo cardiaco.

Il generatore primario dell'elettrocardiogramma è il potenziale d'azione delle singole fibre miocardiche.

[*diapositiva 2*]

Per registrare il potenziale d'azione delle singole fibre miocardiche in laboratorio è necessario un sottilissimo elettrodo intracellulare inserito all'interno di fibre miocardiche di un pezzetto di muscolo cardiaco che sopravvive in soluzione fisiologica ossigenata che misura la differenza di potenziale fra interno ed esterno della cellula.

Quando si misura il potenziale di membrana, questo risulta per gran parte del tempo diverso da zero in quando sono solo poche le occasioni in cui questo si annulla. Quando i tessuti sono a riposo vi è la ΔV di riposo con l'interno negativo rispetto all'esterno (circa meno -80 mV per il miocardio comune). Durante l'attività di ogni ciclo cardiaco si manifesta il potenziale d'azione in ogni fibra miocardica e in ogni punto della fibra miocardica, ossia una variazione della differenza di potenziale a riposo. Prima si ha l'annullamento della ΔV e poi, senza soluzione di continuità, si passa ad una polarizzazione invertita. Da circa -80 si passa a circa +30 con un'escursione di 100-110 mV. Poi si ha la ripolarizzazione con il ritorno al potenziale di riposo. Quindi quando si misura il potenziale di membrana con elettrodi intracellulari si ha quasi sempre un potenziale diverso da 0, o corrispondente al potenziale di riposo o all'onda di depolarizzazione e ripolarizzazione.

Quando si utilizzano elettrodi esterni, come nell'elettrocardiogramma, si misura la differenza di potenziale fra due punti diversi della superficie corporea. Si mettono coppie di elettrodi in punti prestabiliti. Si hanno 12 diverse **derivazioni** (misurazioni della differenza di potenziale fra due determinati punti della superficie corporea). Quando si registra una derivazione elettrocardiografica, per la maggior parte del tempo, non ci sono differenze di potenziale. Questo si ha nell'intervallo fra due contrazioni cardiache, ossia nella diastole, dove non vi è una differenza di potenziale fra due punti della superficie corporea, nonostante in ogni cellula miocardica vi sia una differenza di potenziale di riposo fra interno ed esterno. Anche quando le fibre si trovano all'apice del potenziale d'azione (polarizzazione invertita), poiché questo si mantiene a lungo nelle cellule cardiache, tutto il cuore ha polarità invertita e anche in questo caso non si registra differenza di potenziale fra due punti della superficie corporea. Le differenze di potenziale nel tracciato elettrocardiografico si registrano solo quando a livello del cuore ci sono contemporaneamente regioni sede del potenziale di riposo e altre regioni sede del potenziale d'azione. Solo in questo caso si creano disomogeneità all'esterno delle fibre muscolari, ovvero nel mezzo conduttore fino alla superficie del corpo.

Nel elettrocardiogramma vi sono poche onde perché vi è una grandissima cancellazione di potenziali d'azione nel muscolo cardiaco. Ciò è dovuto alla lunghissima durata del potenziale d'azione cardiaco.

Qualora i potenziali d’azione nelle fibre miocardiche si instaurassero nello stesso istante in tutte le fibre miocardiche sia degli atri che dei ventricoli e si risolvessero nello stesso istante allora in ogni fibra si registrerebbe con elettrodi intracellulari le differenze di potenziale d’azione, ma con elettrodi extracellulari non si registrerebbe alcuna onda perché non vi sono disomogeneità fra i due punti sulla superficie. Ma poiché il potenziale deve essere necessariamente condotto in tempi diversi negli atri e nei ventricoli allora vi sono momenti in cui vi è la disomogeneità: o perché il potenziale d’azione sta avanzando o perché una parte ha già iniziato a ripolarizzarsi e l’altra no. Sono fasi abbastanza brevi che corrispondono alle onde P, Q, R, S e T.

WILLEM EINTHOVEN (1860-1927)

La prima registrazione delle onde elettrocardiografiche è stata fatta da un medico fisiologo olandese (1860 -1927), nobel nel 1924: Willem Einthoven. Ha fatto due cose:

1) Ha inventato lo strumento che gli ha permesso di registrare fedelmente le onde elettrocardiografiche e gli ha dato i nomi PQRST;

2) Ha elaborato una teoria interpretativa della genesi di queste onde.

[*diapositiva 3*]

ELETTROCARDIOGRAFO

Il nome originale è **galvanometro a corda**. È un distruttore di correnti elettriche con una corda, un filamento sottilissimo. Le differenze di potenziale alla superficie del corpo sono piccolissime, dell’ordine dei mV (0.5-1 al massimo 1.5 mV), è quindi necessaria un’amplificazione molto forte. Inoltre queste differenze di potenziale si stabiliscono in modo molto rapido, nell’ambito di poche decine di millisecondi. È necessario quindi uno strumento che non abbia inerzia e che possa seguire rapidamente le variazioni di potenziale. Questo strumento agli inizi del novecento non era disponibile. Nell’elettrocardiografo tra le espansioni polari di un magnete è tesa una corda sottilissima (perché non deve avere massa e quindi inerzia) creata tirando il quarzo al calore (affinchè fosse il più sottile possibile). Il quarzo però non conduce elettricità, per renderlo conducente il filo di quarzo è stato esposto a vapori di argento in modo da formare uno strato sottilissimo di argento su questo filamento sottile, che è diventato un conduttore di corrente. I capi della corda sono connessi, uno ad un punto della superficie corporea, l’altro ad un altro punto in modo da misurare la differenza di potenziale. Quelle minime differenze di potenziale fanno scorrere una piccolissima corrente elettrica e il filamento devia nel capo del magnete secondo la direzione della corrente. Una lampada con un condensatore viene concentrata sul filamento attraverso un foro praticato nell’armatura del magnete e poi attraverso un altro foro dall’altra parte, sull’altra armatura, l’ombra di questo filamento viene proiettata su una fessura di una scatola chiusa dove c’è una pellicola fotografica. Durante il passaggio della corrente il filamento si sposta in una direzione o nell’altra e la sua ombra si sposta sulla fessura e disegna un tracciato. La pellicola viene poi sviluppata e comparirà un tracciato bianco su sfondo nero, in quanto tutto è illuminato tranne il punto che è stato intercettato dall’ombra del filamento.

TEORIA INTERPRETATIVA

Einthoven ha ipotizzato che nel mezzo conduttore attorno al cuore, e quindi anche nella superficie corporea, (conduttore di seconda classe con ioni Na^+, K^+, Ca^{2+}, HCO_3^-) si stabilisca un campo elettrico creato dal cuore quando una zone è sede del

potenziale d'azione mentre un'altra zona è ancora sede del potenziale di riposo (stato di disomogeneità). In un dato istante gli effetti sul mezzo conduttore, e quindi anche sulla superficie del corpo, sono uguali a quelli che produrrebbe un dipolo elettrico, vale a dire una carica negativa ed una carica positiva molto vicine. Un dipolo messo in un mezzo conduttore produce un campo elettrico, cioè scorrono delle correnti dal polo positivo al polo negativo e in ogni punto del mezzo conduttore ad angolo retto con i filamenti della corrente ci sono delle superfici isopotenziali. Si può creare mappa dei potenziali determinati dallo scorrimento di queste correnti create dal dipolo in un dato istante che mostra le superfici isopotenziali caratterizzate da una regolarità estrema. Ci sono due emicampi, uno positivo, uno negativo, e ci sono le superfici isopotenziali, come le foglie di una cipolla, vanno diradandosi sempre di più in quanto il potenziale va degradando con in quadrato della distanza.

Dipende da se è un mezzo conduttore illimitato o delimitato.

Le superfici isopotenziali hanno valore di potenziale sempre inferiore, sia allontanandosi dalla carica negativa che da quella positiva, fino ad arrivare a quella con potenziale zero che poi sarebbe il potenziale del piano equatoriale che separa le cariche. La teoria del dipolo spiega la genesi delle onde dell'elettrocardiogramma.

[*diapositiva 4*]

ONDE DELL'ELETTROCARDIOGRAMMA

L'elettrocardiogramma paradigmatico (in figura) è il tracciato che si registra nella maggior parte degli individui nella seconda derivazione di Einthoven, che misura la differenza di potenziale fra il polso destro e la caviglia sinistra, avente onde P e T positive e complesso QRS positivo, la cui onda è più alta delle altre.

L'Onda P è dovuta all'invasione della depolarizzazione negli atri.

Il complesso QRS è dovuto all'invasione della depolarizzazione nei ventricoli.

L'onda T è la ripolarizzazione dei ventricoli.

Quindi nel tracciato non si vede la ripolarizzazione degli atri, nonostante le onde siano quattro: un'onda di depolarizzazione e una di ripolarizzazione degli atri, idem per i ventricoli.

NOMENCLATURA COMPLESSO QRS

La nomenclatura del complesso QRS (complesso rapido dell'invasione della depolarizzazione nei ventricoli) è puramente empirica.

Le onde positive si chiamano R, quelle negative Q oppure S.

Si chiama onda Q un'onda negativa che precede un'onda positiva R.

Si chiama onda S un'onda negativa che segue un'onda positiva R.

In particolari derivazioni possono mancare le onde Q ed S, quindi compare solo la R, o, viceversa, si può avere una sola onda negativa che viene chiamata, mancando quella positiva, complesso QS.

FASI ECG

Nel tracciato elettrocardiografico viene misurata la durata degli intervalli.

* Intervallo PQ (PR, se manca l'onda Q): tempo di conduzione atrioventricolare del potenziale d'azione, ovvero il tempo impiegato dal potenziale d'azione per andare dal nodo seno-atriale alle prime fibre del miocardio ventricolare. Va dall'inizio dell'onda P all'inizio dell'onda Q.

* Intervallo QS: è anche detto tempo di conduzione intraventricolare dell'impulso, ovvero dalla nascita del potenziale d'azione nella prima fibra ventricolare fino all'inizio del potenziale d'azione dell'ultima fibra del miocardio ventricolare. Il tempo QS misura il massimo grado di asincronia nella inscrizione della fase rapida della salita del potenziale d'azione dell'intera popolazione delle fibre ventricolari. Va dall'inizio dell'onda Q alla fine dell'onda S.

* Intervallo QT: va dall'inizio dell'onda Q alla fine dell'onda T. Comprende il tempo richiesto dall'invasione della depolarizzazione e ripolarizzazione della massa ventricolare. Può essere considerato come la somma del massimo asincronismo dell'intervallo QS e la lunga durata del potenziale d'azione tipica di ogni fibra miocardica.

La durata del potenziale d’azione cardiaco non è fissa perché dipende dalla frequenza cardiaca. Maggiore è la frequenza di pulsazione cardiaca, più breve è la durata del potenziale d’azione. Si può solo dire che dura sempre un centinaio di volte in più di quello delle fibre del muscolo scheletrico o del neurone.

Per questo motivo l’intervallo QT dipende dalla frequenza cardiaca.

Segmenti

* Segmento PQ: linea isoelettrica, ovvero la linea orizzontale su cui si iscrivono tutte le onde, sia positive sia negative. Segmento che va dalla fine dell’onda P all’inizio dell’onda Q. Durante esso i potenziali d’azione, che hanno già raggiunto la testa del nodo atrio-ventricolare durante la seconda parte dell’onda P, continuano ad attraversare il nodo stesso e si portano attraverso il fascio di His alla prima parte della rete sub endoteliale del Purkinjie fino a raggiungere le prime fibre del miocardio comune ventricolare.

* Segmento ST: linea isoelettrica che va dalla fine del’onda S all’inizio dell’onda T. Durante esso le fibre del miocardio ventricolare, già raggiunte dal potenziale d’azione, si trovano nella “fase di plateau” (lunga fase depolarizzazione mantenuta). Essendo quindi tutte polarizzate in senso invertito ed in modo omogeneo, non vi sono differenze di potenziale. Pertanto il potenziale d’azione si pone sulla linea isoelettrica, la quale cessa solamente quando le prime fibre ventricolari iniziano a ripolarizzarsi. Il tratto ST si slivella nei disturbi ischemici gravi del miocardio, cioè nell’infarto.

DERIVAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE

Sono in teoria infinite, prendendo due punti qualsiasi sulla superficie corporea, purché non coincidenti, della superficie corporea si registra un ECG. Sono dodici nella normale pratica medica.

Le tre derivazioni classiche o standard di Einthoven:

I) misura la differenza di potenziale fra polso destro e polso sinistro

II) misura la differenza di potenziale fra polso destro e caviglia sinistra

III) misura la differenza di potenziale fra polso sinistro e caviglia sinistra

Alla caviglia destra viene applicato un elettrodo che serve alla messa a terra del corpo del paziente per eliminare o ridurre il disturbo di interferenza a cinquanta cicli dovuto alle reti di alimentazione elettrica.

Un’importante considerazione è che il punto di applicazione virtuale degli elettrodi è la radice degli arti, cioè le due spalle e la parte bassa del tronco o regione pubica: infatti poiché il campo elettrico tridimensionale non invade gli arti data la loro dimensione essenzialmente lineare, per cui il potenziale del polso è identico a quello esistente alla spalla corrispondente, mentre quello alla caviglia sinistra è uguale a quello esistente alla regione pubica. Cioè l’arto si comporta come se fosse un prolungamento del filo dell’elettrocardiografo.

In un arto esiste una sola superficie isopotenziale, per cui mettere l’elettrodo al polso o alla spalla è la stessa cosa. Questo si può fare tranquillamente in un paziente: si registra ad esempio la prima derivazione (polso destro-polso sinistro), poi si prendono gli elettrodi e invece di applicarle ai polsi si applicano alle spalle. Il tracciato elettrocardiografico è identico nei due casi (si può adottare questa tecnica ad esempio in un individuo a cui manca un arto).

Dato che il potenziale captato è quello esistente alla radice dell’arto (spalla destra-sinistra e regione pubica) si potrebbero invertire i fili delle caviglie tra di loro, senza introdurre errori nelle derivazioni: infatti l’elettrodo alla caviglia destra capta lo stesso potenziale delle caviglia sinistra, cioè quello della regione pubica (dove entrambi gli arti convergono), e peraltro l’elettrodo di messa a terra starebbe bene anche alla caviglia sinistra perché qualunque punto del corpo è adatto per la messa a terra. L’inversione dei fili degli arti superiori invece non si deve fare, perché inverte le onde della prima derivazione ed inoltre scambia la seconda con la terza. Per evitare questo errore, soprattutto se l’ECG viene registrato da un non esperto, i 4 fili sono colorati e si deve seguire un codice per il loro collegamento ai 4 arti.

(N.B. l’inversione dei due fili agli arti superiori viene invece eseguita utilmente in caso di destrocardia, potendosi così leggere le derivazioni come nel normale!)

Combinando questa considerazione con la nozione di linea di derivazione (che è la linea retta congiungente il punto di applicazione virtuale dei due elettrodi di una data derivazione elettrocardiografica), ne consegue che la linea della prima

derivazione di Einthoven va dalla spalla destra a quella sinistra, quella della seconda derivazione dalla spalla destra alla regione pubica ed infine quella della terza derivazione dalla spalla sinistra alla regione pubica. Nell'insieme le linee delle tre derivazioni formano un triangolo, che Einthoven ha dimostrato avvicinarsi con buona approssimazione (per quanto concerne il campo elettrico ed i suoi effetti sulle tre derivazioni standard o classiche) ad un triangolo equilatero, conosciuto appunto con il nome triangolo di Einthoven.

-

[diapositiva 10]

Per quanto concerne i tracciati registrati nelle 12 derivazioni , visibili nella parte destra della figura, va qui messo in evidenza che tutte hanno un aspetto simile, con le stesse onde, solo che esse possono essere più o meno ampie, positive oppure negative: le varie derivazioni altro non sono quindi che diversi punti di vista , vale a dire con diversa angolazione, su uno stesso "oggetto" cioè il campo elettrico cardiaco.

Le derivazioni più importanti sono le prime tre (ce ne solo altre nove).

I tracciati che si registrano nelle 12 derivazioni sono simili: c'è sempre un'onda iniziale arrotondata (onda P) che può essere positiva o negativa, un complesso di onde QRS positivo o negativo e un'onda T positiva o negativa.

Ci saranno certe derivazioni che in certi particolari istanti sono sfavorite rispetto al campo elettrico (lo si vedrà meglio dopo). Ogni derivazione è quindi un punto di visuale diversa sul campo elettrico cardiaco. A noi interessano i tre punti di vista della prima, della seconda e della terza derivazione.

[Diapositiva tratta dal libro "Vander Fisiologia"]

E' una rappresentazione errata del triangolo di Einthoven. L'errore sta nel fatto che le linee di derivazione vengono tracciate non dai punti di applicazione virtuali degli elettrodi ma da quelli reali.

Il campo elettrico cardiaco cessa dove cessa il carattere tridimensionale del volume del mezzo conduttore attorno al cuore, e gli arti sono conduttori lineari.

Il triangolo di Einthoven è iscritto dentro torace e addome, non è iscritto tra le estremità degli arti.

[Diapositiva 12]

La figura, che è composta da vari quadri con attuazione automatica, illustra la differenza fondamentale che esiste tra l'elettrocardiogramma e l'elettromiogramma di un muscolo scheletrico: mentre il primo è una curva estremamente semplice di cui si può descrivere un paradigma (onde P, Q, R, S, T), il secondo è una curva caotica nella quale non si può identificare nessuna particolare onda. Le ragioni della differenza sono tre:

1) Il potenziale d'azione delle fibre del muscolo cardiaco ha una durata molto maggiore di quella delle fibre del muscolo scheletrico (dell'ordine di un centinaio di volte , e di essa non si può dare un singolo valore perché dipende fortemente dalla frequenza cardiaca).

2) Lo scarto nel tempo di comparsa (cioè grado di asincronismo) del potenziale nelle diverse fibre del miocardio è breve se paragonato alla durata del potenziale stesso, mentre è vero l'opposto per il muscolo scheletrico.

3) Ad ogni contrazione nel caso del miocardio (sistole) si sviluppa un solo potenziale d'azione in ciascuna miofibra mentre, nel caso del muscolo scheletrico, se ne sviluppano una serie in più o meno rapida successione in una data contrazione.

Nel caso del cuore, per buona parte del tempo in ogni dato ciclo, durante il susseguirsi dei potenziali d'azione nella vasta popolazione delle fibre miocardiche, si assiste ad una cancellazione delle differenze di potenziale all'esterno del cuore, con iscrizione del tratto isoelettrico ST che corrisponde alla fase di plateau dei potenziali d'azione e che essenzialmente separa 2 onde: una iniziale di più breve durata, più alta ed appuntita (onda di depolarizzazione, corrispondente all'onda R, o meglio al complesso QRS), ed una finale di assai maggior durata, più bassa ed arrotondata (onda di ripolarizzazione corrispondente all'onda T).

Questa è una visione semplificata per due ragioni:

1) si considera l'ECG essenzialmente costituito dalla componente ventricolare (nelle diapositive successive si fa vedere solo il muscolo ventricolare)

2) L'esistenza di più onde (complesso di onde della depolarizzazione), invece che di una solo onda, dipende dal fatto che i ventricoli non sono un semplice fascio di fibre parallele, ma un organo geometricamente complesso, con un setto interventricolare e due "sacchi" muscolari,e che per questo da origine oltre ad un'onda principale (R) ad altre due onde più piccole e di polarità opposta all'onda principale (Q ed S).

(se i ventricoli fossero un potente fascio di fibre parallele ci sarebbe una sola onda di

depolarizzazione, onda R)

[Diapositiva 12]

-

Rappresentazione schematica tracciato dell'elettrocardiogramma e dell'elettromiogramma.

-

Figura in alto a sinistra: potenziale d'azione fibra miocardica registrato intracellularmente.

-

Figura in alto a destra: Durante una data contrazione nel muscolo ventricolare avremo una serie di potenziali rappresentati dalla sovrapposizione in figura. L'ordine di invasione dei potenziali d'azione nelle migliaia di fibre ventricolari (l'ordine di successione) è breve rispetto alla durata del potenziale d'azione.

-

Figura in basso a sinistra: Potenziale d'azione nella singola fibra muscolare scheletrica (forma a punta). Dura circa 100 volte in meno del potenziale del potenziale cardiaco.

-

Figura in basso a destra: Nel muscolo scheletrico in ogni singola fibra c'è una ripetizione di potenziali d'azione durante la stessa contrazione con tempi di intervallo molto lunghi rispetto alla durata del singolo pot. d'azione. Ci saranno varie unità motorie che hanno questo tipo di tracciato contemporaneamente durante una stessa contrazione.

[Diapositiva 13]

REGISTRAZIONI INTRACELLULARI ED ECG DELLA SINGOLA FIBRA MIOCARDICA DURANTE UN CICLO CARDIACO.

Esperimento che si effettua in vitro, in laboratorio.

Si immagina di avere una singola fibra miocardica (struttura allungata) con 2 regioni (A e B) dove vengono messi all'esterno due elettrodi di una derivazione elettrocardiografica. Misura dall'esterno il tracciato elettrico (quando la fibra diviene sede di depolarizzazione e ripolarizzazione).

Inizialmente ci troviamo in una situazione di riposo, in cui la membrana è uniformemente polarizzata (pot= -80 mV rispetto all'esterno).

Nelle 2 regioni A e B vengono messi 2 elettrodi intracellulari in modo da misurare la differenza di potenziale e la sua evoluzione in entrambe le regioni durante la nascita e conduzione del potenziale d'azione (nasce in A, si propaga in B).

I tracciati relativi sono rappresentati a destra: in blu il tracciato elettrocardiografico, in rosso i tracciati intracellulari. È l'elettrocardiogramma di una singola fibra.

Lo scopo dell'esperimento è far vedere come dal generatore primario (potenziale d'azione intracellulare) registrando all'esterno nasce l'elettrocardiogramma con le sue onde.

La ripolarizzazione nasce nella regione A, così come il potenziale d'azione (depolarizzazione).

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 26/11/2012

Sbobbinatore: Sonia Pasin

Revisore: Denis Caridha

…...(Il proff specifica una didascalia che aveva mostrato nelle lezioni precedente)....Parlando della misurazione della pressione arteriosa con il metodo tradizionale dello sfigomanometro, il rumore si attenua quando diminuiamo la compressione che ricostituisce una colonna continua di sangue in un arteria, cioè si attenua quando non cè piu il battito della colonna di sangue e sparisce completamente quando cessano anche le turbolenze. Questa che si chiama pressione diastolica in realtà corrisponde alla sistola isovolumetrica.

PRESSIONE ARTERIOSA (continuazione)

Fattori determinanti la pressione arteriosa media, in termini di gittata ed essendo due fattori concomitanti, a parità di resistenze un aumento di gittata raddoppierà la pressione, e al contrario a parità di flusso, cioè di gittata, c'è un raddoppio di resistenze e di pressione.

(Diap. 20)

Continuiamo a parlare di flusso e pressioni finendo di parlare delle arterie, ma con un piccolo sconfinamento nella patologia.

Se consideriamo i seguenti valori della pressione aortica come normali:

Minima (diastolica): 75-80mmmHg

Massima: 120-125mmHg

Naturalmente con variabilità individuali, possiamo definire alcune situazioni diverse.

- Quella classica, comune dell'invecchiamento (quasi parafisiologica): l'**aterosclerosi** (formazione di un ateroma; **arteriosclerosi** invece termine più generico). In quanto sclerosi prevede un indurimento delle pareti per diminuzione della componente elastica rispetto a quella collagene con una conseguente diminuzione della compliance, aumenta quindi il modulo elastico (diminuzione dell'elasticità).

Si osserva un aumento della massima, sistolica, molto più della minima, diastolica, (situazione tipica dell'invecchiamento normale, ma in processi patologici la cosa è molto più accentuata), e ne consegue un aumento della differenziale o pulsatoria, perché le arterie sono rigide e nella sistole invece di estendersi si oppongono, non immagazinano energia e c'è un salto di pressione. E' la situazione che va verso la pompa intermittente a tubi rigidi e quindi elevata fatica, che vuole dire aumento del lavora cardiaco di fronte ai tubi rigidi.

- **stenosi**: (valvole strette ; passa poco sangue) Una stenosi aortica significa un polso aortico piccolo e basso differenziale perché durante la sistole esce poco sangue.
- Nell'**insufficienza** (valvola che apre e chiude male) il sangue torna indietro, cioè fa passare poco sangue, nel senso "ortodromico" (termine impiegato per la trasmissione dell'impulso nervoso, ma rende l'idea). Allora nella stenosi aortica ci sarà una differenziale bassa, al contrario dell'insufficienza. In quest'ultima ci saranno valori diastolici al di sotto della norma perchè il sangue torna indietro e quindi diminuisce la pressione in aorta.

Ci sarà anche una sistolica più alta, quest'ultima per meccanismi di compensazione, contribuendo così all'aumento della differenziale. (NB.: al contrario della stenosi, dove diastolica può essere normale e la sistolica cresce di poco, nell'insufficienza diminuisce la diastolica mentre la sistolica aumenta parecchio e per meccanismi di compenso).

In questi due ultimi quadri c'è di caratteristico che scompare l'incisura, l'onda dicrota, sia che il sangue passi male, si che torni indietro quindi non c'è quel rimbalzo del sangue alla chiusura che determina lo sdoppiamento dell'onda.

- L'altro quadro in cui l'onda dicrota resta nel tracciato con una sistolica elevata e una diastolica bassa (molto simile all'andamento dell'insufficienza aortica), è quello della **pervietà del dotto arterioso di Botallo**, che nella vita fetale fa deviare il sangue nel grande circolo, dove la resistenza è più bassa, evitando che passi per il polmone, dove invece la resistenza è molto più alta, questo perché l'approvvigionamento avviene tramite placenta e il polmone ancora non è in funzione. Dopo la nascita il dotto deve andare incontro ad una naturale atrofizzazione, se ciò non avviene si sviluppa una situazione simile a quella dell'insufficienza aortica: durante la diastole il sangue passa per il dotto e va verso i polmoni portando ad una diminuzione della pressione minima; in realtà anche durante la sistole il sangue finirebbe nel piccolo circolo tuttavia la pressione sistolica è aumentata, ma questo per meccanismi di compensazione.

(Diap. 21)

L'arteriosclerosi, fenomeno più frequente tra questi sopra indicati, ha una riduzione di compliance, per cui la definizione del **polso di pressione**, o onda sfigmica, che percorre le arterie, corrisponde alla pressione differenziale. Il polso di pressione è determinato da due fattori fisici, che determinano la pressione in generale:

-volume ematico (sistolico, nel caso specifico della pressione pulsatoria) **-compliance**

Studi dimostrano che a parità di distensibilità il polso di pressione aumenta via via che aumenta il volume sistolico. Se rappresentiamo su un graficoin cui in ordinata riportiamo i volumi mentre in ascisse i valori pressori, possiamo osservare due situazioni:

- **compliance costante,** all'aumentare dei volumi, in questo caso istantanei (cioè battito per battito) aumenterà linearmente anche la pressione. In particolare possiamo osservare <u>due situazioni</u> di aumento progressivo (il rapporto di per sé è sempre lineare):

- la prima con volume (V1 e V2) e pressione (P1 e P2) minore

- la seconda con volumi da (V3 a V4) e pressione da (P3 a P4), in cui sarà evidenziabile un'aumento maggiore della sistolica rispetto alla diastolica (P4, la max del Vmax verso la max del Vmin)

Ma perché avviene? Perché la sistolica (come visibile dal grafico) è un terzo più alta della media (media ottenuta tra pressione maggiore e minore del grafico, non sistolica o diastolica) e aumenta maggiormante, in proporzione, di quando il volume cresce rispetto a quando è più piccolo (comunque basta limitarsi alla considerazione sulla linearità).

(secondo grafico della diapositiva 21)

- In casi patologici, come forme di sclerosi, in cui abbiamo una **variazione di compliance:** al diminuire della stessa il polso di pressione aumenta

- situazione a compliance elevata, arterie dilatabili, il polso di pressione varia da P2 a P3

-situazione a compliance bassa, arterie poco dilatabili, il polso di pressione varia da P1 a P4

<u>Da notare:</u>visto che il polso pressorio è determinato dal volume arterioso (in questo caso dal volume sistolico) e da compliance arteriosa, entrambi sono in rapporto lineare (come comunque già visto in caso di normalità) con l'ampiezza del polso (o pressione differenziale o pressione pulsatoria).

(Diap. 22)

Un'altra cosa, più semplice ma più seria, è **l'andamento dell'onda di pressione.** Il polso non corrisponde perfettamente allo spostamento sanguigno, e quindi non rappresenta il sangue uscito dal cuore in quell'istante, ma bensì il sangue che passa sotto al punto di pressione (è lo stesso concetto di quando metto una serie di sfere rigide in fila con la prima colpisco la seconda che trasferirà la forza alla terza e così via, io non noterò uno spostamento apprezzabile fino all'ultima che, liberà di muoversi, avanzerà nel senso di propagazione della forza).

La colonna di sangue, che è una colonna continua (continua nei vasi arteriosi, non in quelli venosi che a pressione normale sono spesso collabiti), subisce una spinta; il volume sistolico è quindi come una pallina che da la spinta alla sferetta adiacente e quello che si sente palpando è il movimento più a valle. Tanto è vero che con strumenti specifici si può misurare non la spinta di volume (sistolico), ma quanto la spinta di volumi sucessivi, e si osserva che l'onda di pressione ha velocità diversa rispetto dal movimento di un dato volume di sangue, cioè dalla velocità di flusso.

Quindi l'onda di pressione (l'onda sfigmica) dell'aorta è fino a 15 volte superiore rispetto alla velocità di spostamento del sangue ("polso di flusso"), questo chiaramente con variabilità individuali come sesso, età etc.

(Diap. 23)

Ma poi c'è un'altra cosa, importante in campo patologico, l'andamento qualitativo delle onde e inverso, quindi non solo la velocità, via via che il sangue scorre dall'aorta verso le arterie periferiche.

La pulsatoria (o picco sistolico) aumenta con il progredire in direzione periferia, questo perché diminuisce la compliance: il picco sistolico aumenta perché la resistenza dei vasi è via via maggiore, in quanto diminuisce la componente elastica, maggiore in assoluto a livello aortico.

Anche l'andamento del flusso, oltre ad avere una certa velocità media (cioè quanto velocemente si muove il globulo rosso) si muove anche a ritmo pulsante (in concomitanza con le pulsazioni cardiache) che è quello che si chiama **polso di flusso** la cui ampiezza, ad andamento inverso, è direttamente proporzionale alla velocità e inversamente proporzionale alla compliance.

ll polso di pressione (onda sfigmica) e il «polso di flusso» hanno andamento opposto tra aorta e arterie periferiche.Il polso di flusso diminuisce andando dall'aorta verso le arterie periferiche. Il polso di pressione aumenta dall'aorta verso la periferia. La velocità del polso di pressione è maggiore di quella del flusso. Il polso di flusso è massimo dove la velocità è massima. Il polso come la velocità cresce per la pressione e cala per il flusso.

- L'onda sfigmica cresce al diminuire della *compliance.*
- Il polso di flusso si riduce con la velocità. Nello stesso senso varia infatti la velocità, quella dell'onda sfigmica va da 3-5m/s nell'aorta a 10-12 m/s nella radiale. Per i globuli rossi invece il flusso oltre a corrispondere al polso di flusso che si riduce, anche la velocità si riduce. Quella del flusso ematico da 0.3-1.5 m/s nell'aorta a 0.03 cm/s nei capillari. Grazie a questa lentezza nei capillari vengo meglio i scambi.

ARTERIOLE E CONTROLLI DEL FLUSSO D'ORGANO – CARATTERISTICHE DEL MUSCOLO LISCIO

(Diap.2)

Le arteriole sono il luogo dove maggiormente avviene il controllo della pressione; questo tipo di controllo è in natura automatico, non volontario, in quanto l'effettore è il muscolo liscio.

Le arteriole sono diramazioni multiple poste a valle rispetto alle arterie, ponendosi quindi tra queste ultime e gli organi. Il raggio arteriolare ha due funzioni concomitanti:

- Regola la quantità di sangue che giunge agli organi a valle.
- Influisce sulla pressione che si determina a monte, nelle arterie di maggior calibro (un caso estremo può essere rappresentato da una situazione di vasocostrizione generalizzata, situazione in cui arriva meno sangue a tutti gli organi, la pressione nei vasi posti prima della vasocostrizione come conseguenza diretta del fenomeno).

Come appena detto le arteriole sono il segmento del circolo sanguigno in cui avviene la distribuzione agli organi ed il controllo pressorio, ed è proprio qui che avviene la percentuale maggiore di riduzione della pressione (sia del piccolo che del grande circolo), quindi sito favorito nel il controllo della pressione con fenomeni sia costrittori che dilatatori.

(Diap. 3)

Per comprendere il concetto di regolazione del flusso sanguigno possiamo rifarci all'equazione FLUSSO=VARIAZIONE DI PRESSIONE / RESISTENZA, e alla classica immagine di una colonna di liquido posta su un serbatoio in cui la forza esercitata dalla colonna alla base del serbatoio sarà pari a quella che premerà sulle pareti dello stesso. Se poniamo dei rubinetti di scolo ai

lati del serbatoio abbiamo chiara la rappresentazione idraulica del circolo sanguigno: nella metafora i rubinetti sono l'equivalente delle arteriole, mentre la pressione idrostatica della colonna di liquido sul serbatoio la possiamo equipararla alla nostra variazione di pressione tra sistole e diastole nel arco del tempo, quindi la pressione arteriosa media.

Molto semplicemente il liquido totale che entra e che esce deve rimanere costante nell'unità di tempo, di conseguenza ci saranno dei giochi pressori che ne regoleranno il flusso. Affinché, a parità di flusso, la pressione resti la stessa, ci deve essere una redistribuzione del territorio d'irrorazione, questo significa che se c'è una diminuzione di apporto in un settore ne risulta un conseguente reindirizzamento in altri distretti.

Questo è ciò che avviene fisiologicamente tutti i giorni nel nostro corpo per esempio a seguito di un pasto: il sangue si concentra maggiormente a livello del tubo digerente abbandonando parzialmente distretti come il muscolo-cutaneo. Fare il bagno dopo un pasto può essere un problema solo se l'acqua è fredda, questo potrebbe portare al verificarsi di fenomeni vasocostrittori e quindi a una riduzione dell'apporto ematico dei distretti interessati (gastrointestinali quindi).

(Diap. 4)

GENERALITA' SUL MUSCOLO LISCIO:

- Meno strutturato rispetto al muscolo striato.
- Meno studiato.
- Reticolo sarcoplasmatico esiste ma meno strutturato rispetto allo striato, sono presenti invece delle **caveolae** con ioni calcio all'interno.
- Non c'è la suddivisione in **sarcomeri** (no alle varie bande, né sarcomeri, né le linee Z).
- I **filamenti di miosina e di actina** ci sono, ma in proporzione diversi rispetto al muscolo striato: nelle cellule muscolari lisce la miosina è ¼ mentre l'actina il doppio, il che significa che il rapporto actina/miosina nel muscolo liscio è circa 10:1, mentre nello striato 2:1.
- Non essendoci linee Z i filamenti si attaccano ai **corpi densi** (strutture di forma globulare presenti sul lato interno della membrana) e quando i filamenti si contraggono, sempre per scorrimento actina-miosina anche se in modo leggermente diverso rispetto allo striato, dato che i corpi densi sono gli equivalenti strutturali delle linee Z, le cellule anziché accorciarsi lungo l'asse maggiore, diventano più globose riducendosi di volume nelle tre dimensioni.
- Le sinapsi, anche qui come nel cuore, possono essere presenti come gap junction (sinapsi elettriche). Come giunzioni intercellulari riscontriamo anche desmosomi (giunzioni aderenti).
- Per quanto riguarda i filamenti spessi e sottili non solo i rapporti **actina/miosina** sono differenti ma anche la **struttura** lo è. I ponti trasversi nei filamenti di miosina (riconducibili al legame tra teste della miosina proteina e filamenti di actina) invece di avere andamento simmetrico rispetto alla linea M sono orientati in modo opposto, nella dimensione sopra sotto dello stesso filamento e nello stesso senso da un lato e dall'altro. Studi hanno dimostrato che questo orientamento permette un accorciamento maggiore, sia pure a bassa velocità, con un minor consumo di ATP. Si accorccia con minor consumo energetico.

(Diap. 5)

- Rispetto a peculiarità morfologiche dei ponti nel muscolo liscio si conosce però meglio la differenza tra i meccanismi di **accoppiamento eccittazione-contrazione** che nel muscolo striato è legato alla presenza di troponina, legante calcio, e tropomiosina, ma soprattutto nel muscolo striato scheletrico il calcio viene liberato solo dall'interno, mentre nel striato cardiaco è la quantità di calcio esterno che regola la liberazione di quello interno. Nel muscolo liscio il calcio è importante, ma il meccanismo principalmente più noto è legato a un'altra proteina: la **calmodulina**, libera nel citosol (non legata quindi ai miofilamenti) per cui si forma un complesso calcio-calmodulina che si lega alle chinasi delle catene leggere, e queste una volta attivate vanno a fosforilare i ponti trasversi rendendoli più attivi.
- Ci sono due tipi principali di muscolo liscio (specifichiamo principali perché la realtà è più un continuo da un tipo all'altro, sono quindi due estremizzazioni):

(Diap. 6)

1. Un tipo contiene cellule separate, **multiunitario** (unità multiple separate) si trova particolarmente nelle vie aeree superiori, nelle grosse arterie e muscoli erettori dei peli. Sono piuttosto innervate (orto/parasimpatico). I contatti non sono sinapsi vere e proprie, ma piuttosto sono come delle dilatazioni a rosario, o varicosità, multiple per ogni fibre sul corpo di ogni cellula.

(Diap. 7)

2. **Unitario**, perchè varie cellule hanno sincizi funzionali quasi come il cuore, in quanto può possedere attività autoritmica (possiede sinapsi elettriche), comunque innervato anche da orto e parasimpatico. Lo troviamo in intestino (per esempio

con le contrazioni peristaltiche), arteriole (NB.: il multiunitario invece è presente nelle grosse arterie) e anche per esempio nell'utero.

CONTROLLO DELLA STIMOLAZIONE NELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE:

Il muscolo liscio può quindi generare potenziale d'azione in più modi:

(Diap. 8)

- **Autostimolazione**: come appena analizzato alcune cellule muscolari lisce hanno attività autoritmica, come succede anche nel cuore: cellule specializzate che generano potenziale d'azione e poi lo trasferiscono ad altre (possiamo capire che è un potenziale autoritmico per due ragioni: primo perché è più piccolo, può rimanere anche sotto lo 0, e secondo perché è una depolarizzazione lenta come quella sistolica del miocardio, opposta a quella che vediamo nel liscio non pacemaker).

- **Stimolazione nervosa: orto/parasimpatico** ma anche tramite **altre varianti del sistema nervoso autonomo** (come quello di Meissner o Auerbach).

(Diap. 9)

- In più il muscolo liscio può generare potenziale d'azione in risposta a **stimoli non nervosi** ma di vario genere, esterni, che determinano uno stiramento, per esempio delle arteriole legato a variazioni di pressione.
- Il muscolo liscio può inoltre contrarsi, anche **senza cambiamento di potenziale di membrana**, questo per effetto di calcio che proviene dall'interno delle cellule; il reticolo nel muscolo liscio, come già detto non è sviluppato come nelle altre cellule, ma comunque sufficiente a generare una contrazione in proprio.

(NB sia neurotrasmettitore sia ormone, ma questo ultimo lo vediamo dopo, generano il potenziale d'azione, il primo genera attraverso una proteina recettrice proteina G, accoppiate eventualmente a secondi messaggeri, che provoca una depolarizzazione con aumento di permeabilità al calcio oppure attività elettrica spontanea che determina comunque una depolarizzazione con aumento concomitante della permeabilità al calcio).

- I meccanismi in più, ad esempio lo stiramento della membrana delle arteriole per variazioni pressorie, provoca comunque una depolarizzazione senza mediatori, ormoni o attività pacemaker (come i recettori tattili in cui l'attività elettrica è causata da una deformazione meccanica)
- L'altro meccanismo, è quello **ormonale** (per esempio muscolo liscio arteriolare, specialmente intestinale, oltre ad avere stimolazione spontanea, e una orto e parasimpatica) risente molto degli ormoni come la gastrina, peptide vasoattivo intestinale, la stessa insulina. Sono proprie del muscolo liscio perchè senza cambiamento del potenziale di membrana; ovvero il legame di un primo messaggero (non si usa ma si può dire comunque, ormone tipo l'adrenalina, o neurotrasmettitore) fa passare una depolarizzazione, o prescinde dalla depolarizzazione stessa: per esempio altri ormoni, diversi da adrenalina o noradrenalina, che vanno ad agire su un secondo messaggero liberano il calcio dal reticolo facendo contrazione senza modificare il potenziale di membrana.

Quindi i due meccanismi di funzionamento del muscolo liscio sono:

1) la depolarizzazione in risposta di una deformazione

2) contrazione in assenza di depolarizzazione.

In fondo il cuore ha somiglianze perchè risponde qualitativamente similmente, come via di mezzo dei due meccanismi.

(Diap. 10)

- Altra peculiarità del muscolo liscio, rispetto allo striato scheletrico, ma non rispetto al cardiaco (dove noradrenalina e acetilcolina non sono indispensabili però da una risposta diversa ad una adrenalina e acetilcolina), nel muscolo liscio la stessa cellula può rispondere in maniera diversa a segnali diversi, cosa che non accadrà mai al muscolo scheletrico. Con la noradrenalina (NA) e l'adrenalina (A) avrà infatti risposte opposte, oppure acetilcolina ed NO (ossido nitrico) effettore di sostanze come il viagra e simili. Un aspetto simmetrico (cellula muscolare liscia risponde in modo diverso a sostanze

diverse) e cellule muscolari lisce diverse rispondono in modo contrastante allo stesso mediatore (non stiamo parlando di arteriole in questo caso).

La noradrenalina aumenta l'attività elettrica e quindi la contrazione, nel muscolo liscio vasale, mentre nel liscio intestinale fa terminare la contrazione, (un'inibizione di questo tipo <u>MAI</u> può avvenire nel muscolo scheletrico) (NB i muscoli intestinali sfinterici si comportano come i vasali, qui stiamo parlando della muscolatura longitudinale intestinale.

La seguente tabella riassume cosa c'è di comune a tutti i tipi muscolari:

(Diap. 11)

INTRODUZIONE SUI FATTORI (trattando specificatamente le arteriole) CHE CONTROLLANO LO STATO DI CONTRAZIONE DEL MUSCOLO LISCIO

In questa trattazione analizzeremo due casi:

- Determinanti del controllo della pressione arteriosa (lo vedremo nell'ultima lezione).
- Controllori del flusso a valle (ora ci concentriamo su questo aspetto) cosa succede organo per organo anche a parità di resistenza e flusso.

(Diap. 12)

CONTROLLORI DI FLUSSO A VALLE

Il primo meccanismo di controllo si chiama **iperemia attiva**, aumento di apporto di sangue che avviene in modo attivo, cioè conseguentemente alla dilatazione "attiva" delle arteriole. Ha origine metabolica, se aumenta l'attività metabolica di un organo (per esempio un muscolo che si contrae) ci sarà un aumento di concentrazione di **metaboliti di quell'organo** c'è una risposta del muscolo liscio a sostanze diverse (che determinano dilatazione, non contrazione del muscolo liscio). La dilatazione determina aumento di flusso che compensa le variazioni dovute all'aumento dell'attività metabolica (feedback negativo). Il problema sta nella definizione della natura di queste sostanze, alcune però le conosciamo:

1) La più ovvia è comunque l'anidride carbonica (attività vasodilatatrice in quasi tutti gli organi) e poi altre sostanze, il muscolo striato scheletrico ha nella fase finale del potenziale d'azione in uscita dal muscolo di **ioni potassio,** determinante di una vasodilatazione (questo negli organi in cui esce potassio, come muscoli e sistema nervoso).

2) Anche i **prodotti di defosforilazione dell'ATP** (come ADP ma sopratutto l'adenosina, come derivato dall'ATP, che a livello cardiaco è il metabolita più importante) fungono come vasodilatatori.

3) L'abbassamento del pH, per produzione di valenze acide a seguito di attività metabolica, a livello muscolare in condizioni di anaerobiosi (quindi non sempre) ci sarà un accumulo di acido lattico.

4) Altri di minor importanza ricordiamo i metaboliti dell'<u>acido arachidonico.</u>

Il punto è che non c'è una sostanza unica per i vari organi, e nemmeno per l'organo singolo.

L'altra situazione è l'**autoregolazione del flusso sanguigno, o risposta miogena,** a diversi stimoli. Questa è la situazione in cui siamo ad attività metabolica costante (nel primo caso infatti era l'attività metabolica a variare) qui invece questa non cambia e il punto di partenza è la diminuzione della pressione arteriosa all'organo (non sistemica, ma all'organo) quindi siamo già a valle di una vasocostrizione (o emorragia o perdita di pressione arteriosa) ritornando quindi alla situazione di prima (dove cioè vi era aumento di metabolismo a parità di flusso, mentre adesso diminuisce il flusso a parità di metabolismo) quindi ci saranno tutte le variazioni viste poco fa (calo di ossigeno e aumento di metaboliti).

In più, quello che fa la differenza, che è la risposta miogena (attenzione non agisce mai da sola ma in concomitanza anche agli altri processi regolatori), è la risposta allo stiramento, anche se in questo caso la risposta al non stiramento è una diminuzione della pressione (stiramentoïƒ contrazione, non stiramentoïƒ dilatazione).

L’esempio di una risposta miogena può essere il seguente: abbiamo del muscolo scheletrico isolato in vitro e se ne valuta la risposta delle arteriole al variare della pressione di perfusione (deciso da noi, per esempio con una siringa). Anche con variazioni da 20 fino a 180mmHg subito dopo (non specificati i tempi) per ogni pressione di perfusione da noi applicata, il flusso si aggiusta automaticamente a valori compatibili con l’organo. **Questo significa cioè che anche a notevoli variazioni di pressioni l’organismo comunque si adatta con variazioni più moderate e accettabili da parte dell’organo perfuso**. La risposta automatica miogena riporta la pressione verso valori prossimi alla media.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 27/11/2012

Lezione di Fisiologia I e Biofisica del 27/11/2012

GIULIA SALANDINI

Revisore: ANNARITA COMINI

Il prof commenta il pdf ”starling 1914”,ma dice che non è programma dl’esame, sono solo curiosità.

Successivamente il prof corregge alcuni errori da lui commessi in lezioni precedenti.

A proposito del discorso sui recettori beta adrenergici e loro accoppiamento con i canali del calcio; quelli che si identificano con la diidropiridina(che è un calcio antagonista) sono i canali del calcio (e non i recettori beta).Invece i recettori metabotropici (come nel cuore) non sono quelli per la diidropiridina.

VARIAZIONE DELLA PRESSIONE AORTICA DEL POLSO

Slides 20-21 “arterie e pressione arteriosa” pag 248

Il prof qui fa ancora una correzione su alcune slides spiegate precedentemente

C’è una contraddizione tra il riquadro in basso a destra della prima slide, che è corretto, e la slide successiva. È tipico nella forma che sconfina nella patologia dell’invecchiamento una ridotta compliance in generale(non c’entra quindi con la variazione di volume sistolico), presente anche nell’arterosclerosi(irrigidimento delle arterie, che può diventare aterosclerosi ovvero irrigidimento dovuto alla deposizione di ateroma); assieme all’innalzamento della pressione sistolica c’è un abbassamento della diastolica. Quindi la curva della slide 21(*prima riga)* dovrebbe essere più simile a quella della Pervietà del dotto, subito *sotto(seconda riga)*. Queste due situazioni presentano un calo diastolico perché il sangue torna indietro, e c’è anche un aumento per l’effetto Starling che è una sorta di compenso. La diminuzione chiaramente dipende dal reflusso, ma questo riempie di più il ventricolo finchè funziona (cuore compensato, se non ce la fa si ha lo scompenso); grosse riserve (lo starling stesso, azione delle catecolamine, ruolo del volume residuo cioè del volume telesistolico)permettono al cuore di farcela anche nell’insufficienza aortica (tra l’altro il cuore in questa situazione pompa di più e si ha pressione sistolica maggiore).

Un tracciato dell’arterosclerosi assomiglia molto di più a questo (della Pervietà del dotto) nel senso che è alta la massima e bassa la minima, c’è una differenziale alta. La figura mostra che la compliance è bassa e l’ aorta si dilata poco, cioè fa uscire più sangue durante la sistole (picco) , ma ne rende poco durante la diastole (quindi press. diastolica bassa).

(perciò se ne deduce che in persona anziana una differenziale molto alta può essere spia di un irrigidimento superiore alla norma)

CONTROLLO DEI FLUSSI ARTERIOLARI IN SINGOLI ORGANI – ARTERIOLE: CONTROLLI INTRINSECI (LOCALI) DEL FLUSSO D’ORGANO

I controlli locali avvengono organo per organo e dipendono da sostanze prodotte e liberate localmente; tranne l’effetto miogeno, le altre non sono vere e proprie risposte intrinseche; si tratta di una risposta del muscolo liscio alle variazione metaboliche- ossigeno, anidride carbonica, nucleoside adenosina, pH locale..

Sono sostanze che non vengono da fuori, sono prodotte localmente, dove agiscono. Dopotutto, la risposta intrinseca è solo quella miogena, cioè la risposta del muscolo stirato che si contrae, perché il muscolo liscio risponde allo stiramento con una contrazione.

Slide 13-14 "arteriole muscolo liscio flusso d'organo" pag 277

RISPOSTA MIOGENA

slide 14

Si vede come in una arteriola muscolare la variazione imposta dalla pressione di perfusione implicano che per ogni punto dell'ascisse di pressione c'è una risposta automatica (perché è un'arteriola isolata, perfusa, senza nervi) tale che per ogni pressione ripristina il flusso a valori medi. La risposta è complementare, stiramento=costrizione, poco stiramento=dilatazione. È una risposta bimodale, inversa rispetto al punto centrale che corrisponde alla pressione arteriosa media. Alle pressioni più basse abbiamo una dilatazione, alle più alte una dilatazione. Questo effetto è intrinseco, oltre che locale. Agisce nella zona in cui c'è variazione di pressione grazie alla risposta del muscolo liscio.

Ai confini della patologia troviamo la iperemia reattiva, forma estrema della iperemia attiva. È quella che si vede, a parità di consumo metabolico, dopo che c'è stata una ischemia. Si vede in modo semplice: costrizione con laccio o bracciale dello sfigmomanometro, che porta all'occlusione di un tronco arterioso, e quando si libera c'è un afflusso notevole e dilatazione massiccia a valle dell'ostruzione. Agiscono tutti i fattori metabolici, ma anche sostanze vasodilatatrici che stanno oltre il confine della patologia (quelle che si liberano durante l'infiammazione- calor, rubor, tumor, dolor, functio lesa).

VASODILATAZIONE DIPENDENTE DAL FLUSSO

Slide 16 "arteriole muscolo liscio flusso d'organo" pag 278 b

Differente dall' effetto miogeno. In questo caso si parla di flusso, e non pressione. Quello che varia nell'esperimento che mira a riprodurre una situazione reale, è il gradiente pressorio longitudinale, non la pressione sulla parete, ma l'accelerazione della colonna di sangue, spinta sulla colonna di sangue longitudinalmente. Il preparato è banale, consiste di un'arteriola in cui si può variare il flusso con la gravità, inclinando il sostegno.

(*discorso confuso, ma in pratica se si pone l'arteriola su di un sostegno e lo inclino verso il basso il sangue accelera per la gravità, per cui nell'arteriola varia il flusso grazie alla forza di gravità- senza che sia variata la pressione).*

Ci sono vari gradini di pressione longitudinale che aumenta, relativamente alla situazione di partenza che è zero, e la pressione transmurale non cambia, è solo spinto in avanti, non cambia sui lati. Cambia il flusso, detto pressione longitudinale, viene accelerato. Il diametro dell'arteriola segue abbastanza la variazione del flusso, cioè aumenta il diametro (via via che si spinge il sangue a correre più veloce). È una risposta che non dipendente dal muscolo liscio direttamente, ma dall'endotelio (vedi figura dx). Il diametro aumenta, via via che aumenta il gradiente pressorio longitudinale, solo se l'endotelio è integro.

Ci sono risposte locali che dipendono dall'endotelio. Se noi facciamo scorrere più sangue, o più velocemente a contatto con l'endotelio, l'effetto sparisce se l'endotelio è ablato, ovvero se si toglie l'endotelio. Quali sono i fattori che determinano ciò?

Il più importante è NO, ossido nitrico, col quale è stata identificata per quasi tutti gli effetti che a essa venivano attribuiti, quella che veniva chiamata EDRF(Endotelium Derived Releasing Factor); Prostaglandine, composti labili di origine lipidica, metaboliti dell'acido arachidonico, PGI2(è quella che ha un effetto dilatatore); EDHF (Endotelium Derived Hiperpolarization Factor, oltre cha iperpolarizzare, dilata) ha un certo effetto ma non è stata ancora isolata; endoteline, tra cui ET1, prodotte da endotelio in vasocostrizione; trombossani, sono vasocostrittrici, ruolo importante nei processi ischemici.

Quando arriva tanto sangue si liberano sostante vasodilatatrici, quando ne arriva poco si liberano sostanze vasocostrittrici.

Lo Shear Stress, stress o sollecitazione da taglio/tangenziale: è stata studiata nelle arterie, è una vasodilatazione arteriosa indotta dal flusso, simile a quella della arteriole. È lo stesso effetto dell' aumento del gradiente pressorio longitudinale sulle arteriole, ma questo agisce sul sistema arterioso, non arteriolare. Sono entrambi mediati da endotelio e gradiente pressorio longitudinale. In questo fenomeno infatti ugualmente aumentano NO e PGI2, e diminuisce ET1.

CONTROLLI ESTRINSECI (NERVOSI) DEL FLUSSO D'ORGANO

Sono effetti nervosi e ormonali (attraverso il sangue). Per alcuni l'effetto è generalizzato, non locale. La differenza nell'effetto dei mediatori la fanno i recettori nei vari organi.

Qual è il ruolo dell'Ortosimpatico e Parasimpatico?

Il parasimpatico non influisce su arteriole che vanno ai muscoli scheletrici, secondo molti studi. L'effetto nervoso più importante è legato alle catecolamine (ortosimpatico e midollare del surrene), che costringono. L'unico effetto opposto di parasimpatico e ortosimpatico è sulla frequenza cardiaca. L'effetto dell'adrenalina (ortosimpatico) quindi agisce grazie a recettori alfa. C'è possibilità di effetto opposto, che si basa sui recettori beta(diversi da quelli cardiaci) che comportano un rilasciamento del muscolo liscio. E' basato sulla noradrenalina a basse dosi

Slide 17 "arteriole muscolo liscio flusso d'organo" pag 279 a

Il rilasciamento muscolare tramite recettori beta esiste, ma non è rilevante per le arteriole. Certi testi dicono che è importante per il muscolo scheletrico, ma oggi si crede a un'azione sulla muscolatura liscia dei bronchi, e altri tipi di muscolatura liscia, con antagonismo dei recettori beta e alfa.

Slide 18"arteriole muscolo liscio flusso d'organo" pag 279 b

La figura mostra i due tipi di recettori per le catecolamine, l'alfa attiva i canali (come i beta1 del cuore) che fanno entrare calcio, mentre i beta attivano l'uscita. Il calcio ha ruolo importante, centrale e addirittura sufficiente per la contrazione del muscolo liscio. L'effetto netto dipende da quanti recettori di ogni tipo ha la cellula. Il più importante dei recettori è l'alfa, che causa contrazione, la quale può durare a lungo con scarsa spesa energetica. Ciò determina il tono muscolare elevato. Il tono è la contrazione a riposo, è caratteristico della muscolatura posturale che si contrappone alla gravità.

MECCANISMO MOLECOLARE DEL RECETTORE ALFA

La costrizione e la dilatazione dipendono dalla maggiore o minore stimolazione dei recettori alfa. La regolazione è complessa, l'eccitazione-contrazione è legata alla calmodulina, ma non solo. La regolazione del muscolo striato si basa sui filamenti sottili (troponine, tropomiosine), il liscio su calmodulina e sui filamenti spessi (fosforilazione delle catene leggere della miosina). La calmodulina quando è legata al calcio attiva una chinasi, che fosforila le catene leggere della miosina. Un'altra via metabolica attiva una fosfatasi che defosforila. La noradrenalina attraverso la fosforilazione della calmodulina attiva la sua via, attraverso la seconda via disattiva la fosfatasi, che toglie fosfato da catene leggere della miosina. Inoltre, ci sono due meccanismi, di cui uno non avviene nel muscolo striato. Nel muscolo liscio infatti c'è una regolazione basata sulla actina, con proteina caldesmone con ruolo simile alla troponina , inibisce la ATPasi. Quando c'è stimolazione degli alfa tramite noradrenalina, c'è una modificazione del caldesmone che coinvolge anche la calmodulina, per cui il caldesmone inibisce di meno(disinibisce) il legame actina-miosina (come la troponina nel muscolo striato). C'è anche una attivazione del muscolo liscio legata ai filmanenti sottili, con disinibizione del contatto fra filamenti sottili e spessi, che sussiste per effetto del caldesmone.

(In altre parole: nel muscolo liscio il meccanismo più importante coinvolge una proteina che fosforila le catene leggere della miosina e le rende più attive; contemporaneamente questa attivazione delle catene leggere della miosina è anche favorita dall'inibizione di una miosina fosfatasi. L'attivazione della calmodulina e l'inibizione della fosfatasi, che avvengono normalmente, sono aumentate dalla noradrenalina attraverso l'azione sui recettori alfa. D'altra parte si sa anche che c'è un'attivazione della contrazione del muscolo liscio legata anche ai filamenti sottili, cioè alla disinibizione del contatto tra filamenti sottili e spessi(actina-miosina) che sussiste per effetto del caldsmone)

Slide 20 "arteriole muscolo liscio flusso d'organo" pag 280 b -riassunto

I recettori alfa si trovano maggiormente nei vasi cutanei, muscolatura liscia, intestino, reni, muscolatura liscia non arteriolare di bronchi e utero.

I recettori beta1 sono del miocardio, hanno somiglianza con alfa perché favoriscono l'ingresso del calcio attraverso i canali del calcio.

I recettori beta2 sono nel muscolo di bronco e utero, vasi dei muscoli scheletrici poco importanti, cuore, intestino, fegato.

Il parasimpatico ha un'azione sul liscio e in relazione alla dilatazione delle arteriole, ma non quelle della cute e muscoli. La dilatazione consegue alla funzione della acetilcolina nel capo (parasimpatico craniale – muscoli lisci oculari intrinseci che regolano l'accomodazione e il diametro papillare, secrezione ghiandolare salivare e causa una vasodilatazione con attivazione metabolica); nel cuore, parasimpatico principalmente negli atri ma si diffonde; nell'intestino, innervazione con n. vago e parasimpatico sacrale, con effetto indiretto tramite controllo della motilità; vescica, innervazione colinergica; genitali, in

particolare con terminazioni parasimpatiche ‘ non adrenergiche/ non colinergiche – NA/NC’ , che liberano NO, (dipendenti dall’ ortosimpatico e parasimpatico sacrale) e causa dilatazione dei genitali (viagra).

Ormoni e peptidi sono modulatori, hanno un ruolo secondario. Si distinguono per effetto di costrizione l’ angiotensina II (prodotto finale dell’enzima ormone renina), in circolo costringe arteriole e stimola midollare surrene a produrre aldosterone(mineralcorticoide); vasopressina, o ormone antidiuretico ADH, il quale oltre a disaccoppiare il riassorbimento di acqua e di soluti ovvero concentrare e diluire le urine ha anche azione vasocostrittrice; somatotropo, ormone della crescita ha effetto vasocostrittore sul cuore(come la prolattina); insulina, effetto diretto è dilatazione, quello mediato attraverso liberazione di catecolamine, causa costrizione; deidroepiandrosterone, ormone sex maschile ha azione costrittrice; ANF, o fattore natriuretico atriale, fa eliminare sodio e dà dilatazione; progestinici e estrogeni e testosterone sono dilatatori; gastrina; secretina; VIP, peptide vasoattivo intestinale; CCK,colecistochinina; sostanza P; CGRP, o peptide relato al gene della calcitonina; NPY, o neo peptide Y sono tutti dilatatori.

Comunque il ruolo degli ormoni è minore rispetto a quello delle terminazioni nervose e dei fattori locali.

Slide“arteriole muscolo liscio flusso d’organo” 21 pag 281

Diversa analisi dei controlli sul raggio arteriolare. Mostra un altro modo di classificare i controlli.

CIRCOLI D’ORGANO o DISTRETTUALI

- Cuore
- Muscolo scheletrico
- Sist. Digerente
- Cervello
- Cute

Il polmone sarà trattato a parte.

Cuore – slide 23-24 “arteriole muscolo liscio flusso d’organo” pag 282

Irrorato dalle due coronarie, dx e sx. La dx va nel solco atrioventricolare e poi interventricolare posteriore, discendendo; la sx si divide in due branche. Non sono uguali. Sono studiate con coronarografia, ad es. per riconoscere se c’è prevalenza di una o dell’altra coronaria. Nel 50% delle persone c’è una prevalenza della destra, maggiormente innervata; nel 20% sinistra, nel resto sono uguali. Il cuore riceve una quantità enorme di sangue dalle coronarie. Il cuore è lo 0,5% del peso corporeo e riceve il 4% del flusso o gittata cardiaca, 8 volte tanto il peso. Ha una enorme capillarizzazione, 3000-4000 capillare per mm quadro di sezione. Il flusso corrisponde a 70-80 ml al minuto ogni 100 gr. Il flusso nella sezione di sinistra del cuore si trova a essere prevalentemente diastolico; mentre c’è un picco sistolico nell’aorta, il flusso nelle coronarie che va con la pressione è sfasato, cioè il massimo di flusso si ha nella coronaria sx durante la diastole, dopo la chiusura delle semilunari. Motivi? Compressione sui vasi piccoli, arteriole; ostacolo al deflusso di sangue attraverso le coronarie attraverso le valvole semilunari quando sono aperte(il sangue va meglio a semilunari chiuse,le valvole sono le prime che sfruttano il ritorno elastico dell’aorta). L’estrazione di ossigeno è quello trattato col principio di Fick. Es: sangue da arteria polmonare contiene i ¾ dell’O che contiene il sangue arterioso, quindi in circolo il sangue venoso misto rappresenta un’estrazione del 25%. Il cuore invece ne estrae il 60-70%. Durante l’esercizio aumenta il flusso coronarico, che da 60-80 può diventare fino a 300 ml al minuto per 100gr, con estrazione al 90%. Il cuore va anche senza ossigeno sfruttando substrati prodotti in anaerobiosi. La regolazione prevalente è locale, cioè metabolica, e miogena (…?) tra 50 e 150 mmHg. Meno importanti sono gli effetti nervosi e ormonali, perché ci sono i recettori alfa con adrenalina che costringe i vasi (quando ortosimpatico agisce aumentando il flusso e il lavoro cardiaco, costringe le coronarie -> regolazione metabolica, che dilata! Prevalgono gli effetti sui recettori beta1 del miocardio specifico e soprattutto aspecifico, che annullano così la vasocostrizione) . Con l’effetto beta2 , le coronarie hanno la dilatazione da adrenalina surrenale e da acetilcolina vagale. Ormoni: ADH e angiotensina II, insulina, che sulle coronarie ha effetto costrittore mediato attraverso l’attivazione dell’ortosimpatico. Ormoni sessuali sono tutti, come somatotropo e prolattina(ormone ipofisario che fa produrre il latte) costrittori, tranne i femminili e il testosterone. Questo forse è implicato nel minor numero di cardiopatie ischemiche che colpiscono le donne(contribuisce a mantenere il circolo coronarico pervio).

Substrati energetici usati dal cuore: il cuore è molto adattabile, consuma di tutto. Dopo i pasti, grazie a insulina, usa prevalentemente glucosio(50-75%), a digiuno usa prevalentemente grassi(60%). Efficace nell’uso de ciclo di Cori (restituzione

dell’acido lattico ad acido piruvico), in entrambe le situazioni. Il 30% del metabolismo cardiaco dipende dal lattato, quindi è efficace nel ciclo dell’acido lattico.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 29/11/2012

Lezione di Fisiologia e Biofisica I del 29/11/2012

Giulia Sartori

Revisore: Giulia De Cao

CIRCOLI DISTRETTUALI – II parte

Correzione della lezione precedente *[c'era un'incongruenza nella slide 19, già corretta, NdR]*

Nella slide è scritto che l'acetilcolina provoca come effetto dilatazione dei vasi, delle ghiandole e dell'occhio, ma non è corretto: a livello della muscolatura liscia intrinseca dell'occhio abbiamo una contrazione. Infatti a livello della pupilla abbiamo due muscoli con attività opposta: lo sfintere della pupilla, con disposizione circolare, che è azionato dall'acetilcolina tramite il III nervo cranico del parasimpatico. L'altro muscolo ha invece disposizione radiale ed è attivato dalla noradrenalina dell'ortosimpatico, e quando si contrae provoca dilatazione della pupilla.

Gangli simpatici ed effetto facilitatore dell'**LHRH** sull'acetilcolina: nei gangli simpatici, sia orto che para, l'acetilcolina ha effetto nicotinico, e quindi eccitatorio sui canali ionotropici, ma ha anche un effetto muscarinico, che nel cuore è inibitorio, mentre qui è eccitatorio.

<u>LA CIRCOLAZIONE MUSCOLARE</u>

Il distretto muscolare è composto da una serie di organi, che nel complesso costituiscono una grande parte del peso corporeo: il peso percentuale è stimabile alla metà del peso corporeo (e in alcuni casi è anche maggiore).

In **condizioni di riposo**

la frazione di gittata cardiaca che spetta ai muscoli è del 20%. La variabilità di questa percentuale, rispetto alle condizioni di attività, è però molto ampia: infatti, in condizioni di attività muscolare che coinvolga la gran parte dei muscoli, si arriva fino all'80% di una gittata cardiaca che già di per sé è aumentata: quindi abbiamo un aumento relativo fino all'80%, ma in realtà l'aumento assoluto è molto maggiore. È infatti l'80% di una gittata che può arrivare a 5-6 volte quella di base.

È da tenere presente inoltre che nel muscolo, data la presenza di un doppio tipo di metabolismo, aerobio e anaeorobio, e soprattutto di un deposito di fosfocreatina, l'inizio dell'attività può realizzarsi senza un immediato consumo di ossigeno.Quindi esiste un aspetto di debito di ossigeno: cioè minore consumo di ossigeno rispetto all'attività metabolica all'inizio, e maggior consumo dopo la fine dell'attività muscolare. Il debito, cioè questa sfasatura di consumo di ossigeno, può essere distinto in una quota lattacidica- lattacidemica e una alattacidica- alattacidemica se consideriamo solo il consumo di fosfocreatina o anche la quota anaerobia (che si realizza meno nei muscoli rossi, più nei muscoli bianchi).

In **condizioni di riposo**

il flusso al muscolo è basso, inferiore a 5 ml/min/100g (mentre nel cuore si arriva a 60-80 ml/min/100g, quindi la differenza è di 120-160 volte).

Quando il muscolo è a riposo, si realizza il tono muscolare, ossia quella contrazione che è sostenuta in assenza di stimolazione. Il tono muscolare è piuttosto elevato nel muscolo liscio, che corrisponde sempre a uno stato di relativa costrizione: un letto vascolare così esteso con un tono così elevato rappresenta pertanto un livello molto importante di regolazione della pressione arteriosa sistemica (delle arterie che stanno a monte delle arteriole muscolari).

Inoltre abbiamo una contrazione asincrona delle arteriole precapillari che formano gli sfinteri precapillari (che rappresentano l'ultimo livello di muscolo liscio nelle arteriole, poi il muscolo tornerà ad essere presente dalle venule in poi). Questi sfinteri funzionano come rubinetti per le arteriole, regolando il flusso a valle, cioè nei capillari.

L'**estrazione di ossigeno** è bassa: 20%, quindi al di sotto della media, che corrisponde al 25%.

Regolazioni:

ñ **Controllo** di tipo **nervoso** da parte dell'ortosimpatico: il muscolo delle arteriole muscolari infatti presenta prevalentemente recettori α per la noradrenalina, che, quando stimolati, innescano un aumento della resistenza, determinando un incremento di tono muscolare in arteriole che già di per sé hanno un tono elevato.

In condizioni di attività

il flusso aumenta, superando i 100 ml/min/100g.

Regolazioni:

ñ Il **controllo** prevalente è di tipo **metabolico**, il quale è legato a un insieme di fattori tra cui la riduzione di O_2, l'aumento di CO_2, la liberazione dell'adenosina e del potassio. Il potassio è particolarmente importante nel muscolo, perché la variazione della sua quota extracellulare è cospicua: infatti la membrana si ripolarizza con estromissione del potassio. Ogni contrazione è infatti il seguito di una eccitazione, che si conclude con una ripolarizzazione e quindi fuoriuscita di potassio.

ñ **Controllo** di tipo **nervoso** (ruolo modesto): l'effetto dell'adrenalina sui recettori β_2 può contribuire infatti al mantenimento della normale pressione arteriosa nonostante l'aumento di gittata cardiaca. Più in generale:

In ragione prevalentemente del controllo metabolico, e in parte anche di quello esercitato dall' adrenalina sui recettori beta, succede che durante l'attività il letto arteriolare del muscolo scheletrico si dilata, e a questo consegue una cosa molto importante: che, a fronte di una gittata cardiaca che durante attività aumenta di 5-6 volte, non aumenti altrettanto la pressione arteriosa sistemica. Essendo la pressione pari al prodotto della gittata cardiaca per le resistenze periferiche, è estremamente importante che a livello del muscolo ci sia un'effettiva riduzione della resistenza arteriolare, in modo che il prodotto (tra gittata che aumenta e resistenze che diminuiscono) tenda ad essere costante. (in realtà c'è un certo aumento della pressione, in quanto la riduzione delle resistenze con compensa completamente).

Se il letto non si dilatasse o le resistenze non diminuissero, la pressione aumenterebbe tanto quanto aumenta la gittata cardiaca: ciò sarebbe intollerabile sia per il sistema arterioso che per il cuore. Quindi la diminuzione della resistenza vascolare durante l'attività rappresenta un meccanismo automatico di compenso all'aumento della gittata – che comunque è funzionale all'aumento di attività muscolare. È quindi un accorgimento correttivo, che permette di aumentare la gittata senza che si verifichi un aumento troppo elevato della pressione sanguigna.

Inoltre, durante la contrazione, si verifica la stessa situazione che avviene nel cuore (in particolare nel ventricolo sinistro). Nel muscolo cardiaco, l'irrorazione è prevalentemente diastolica, perché, durante la sistole, c'è un ostacolo al flusso rappresentato dai lembi valvolari sugli osti coronarici e dalla compressione dei vasi dovuta alla spessa parete muscolare del ventricolo sinistro (le arteriole coronariche, che si trovano nel parenchima, vengono compresse e il flusso è ostacolato). Lo stesso avviene nel muscolo: durante la contrazione arriva più sangue, ma le arteriole vengono compresse e pertanto il flusso è reso difficile. Un correttivo a questo inconveniente è rappresentato dalla contrazione asincrona delle unità motorie. Tuttavia, ciò non accade durante lo sforzo massimale: in questa situazione infatti il muscolo si contrae interamente, e l'intermittenza del flusso limita il massimo sforzo muscolare.

C'è poi da considerare il fatto che, a livello dell'irrorazione delle singole fibre o di piccoli gruppo di fibre (cioè a livello capillare), c'è una differenza tra le fibre bianche glicolitiche e quelle rosse ossidative: quelle rosse ricevono più sangue rispetto a quelle bianche.

LA CIRCOLAZIONE SPLANCNICA

La circolazione nei visceri addominali rappresenta un distretto di regolazione molto ampio.

L'aorta emette l'arteria celiaca, e questa si divide nei tre rami del tripode celiaco: arteria lienale, arteria epatica e arteria gastrica sinistra. La parte più alta dei visceri, fegato e milza inclusi, sono irrorati dal tripode, mentre il tenue e il crasso sono irrorati dalle mesenteriche superiore e inferiore. C'è poi una grande asimmetria tra la circolazione arteriosa e venosa, infatti la circolazione venosa defluisce nella vena porta che porta il sangue refluo al fegato, dove si realizza una confluenza tra sangue arterioso e sangue venoso. Il circolo continua poi con la vena epatica che sbocca il vena cava inferiore.

Flusso a riposo

tende ad essere più alto del peso in proporzione: il peso infatti è il 12%, mentre il flusso è del 24-25% della gittata cardiaca e corrisponde a 15-40 ml/min/100g. Questo è necessario perché a livello viscerale permane sempre un certo grado di attività motoria, anche se in corrispondenza dell'aumento dell'attività si registra un grande aumento di flusso. È da considerare però che il tratto digerente, per realizzare la sua attività, si attiva in stadi successivi, quindi anche la variazione di flusso avviene per stadi successivi.

Regolazioni:

ñ **Controllo** di tipo **nervoso**. L'ortosimpatico agisce sui recettori α-adrenergici provocando vasocostrizione e deviazione del flusso ad altri organi, ma, dal momento che troviamo anche dei recettori β_2, in misura molto minore, provoca anche vasodilatazione.

ñ **Regolazione metabolica**: è di scarsa importanza perché di metaboliti in questa fase se ne producono pochi.

Flusso in stato di attività

Il flusso arriva fino a 400 ml/min/100g (parametro riferito alla mucosa, ma in realtà è diverso in segmenti diversi, fase per fase).

Regolazioni:

ñ **Doppia regolazione nervosa**. Il parasimpatico stimola l'attività agendo sia direttamente, sia indirettamente esercitando un'azione sui plessi sottomucoso (di Meissner) e mienterico (di Auerbach) che compongono il sistema nervoso gastroenterico, che è un sistema intramurale che gode di notevole autonomia, pur essendo regolato dal parasimpatico sacrale e dal vago. In gran parte, l'effetto della stimolazione parasimpatica sui vasi, si ritiene secondario all'effetto sulla motilità: cioè il vago, da solo o tramite i plessi intramurali, stimola la motilità gastrointestinale, che produce metaboliti, i quali causano vasodilatazione.

ñ **Controllo ormonale**: gastrina, secretina, CCK esercitano un effetto eccitatorio sulla mobilità e sull'attività secretoria e quindi hanno un effetto indiretto che passa attraverso l'attivazione metabolica, e in più hanno anche un effetto diretto di vasodilatazione. Inoltre, un ruolo importante è rivestito dall'**insulina**. Questo ormone può avere effetti costrittori o dilatatori: ad esempio nel cuore ha effetto costrittore, tramite la stimolazione α-adrenergica, mentre qui è dilatatore. Questo ormone infatti determina un incremento dell'assorbimento degli zuccheri, così come degli amminoacidi, quando viene secreto in fase post prandiale. È estremamente funzionale che un ormone che determina incremento dell'assorbimento determini un effetto vasodilatatore, xk sostanze assorbite vengono poi portate via del sangue.

ñ **Fattori umorali**, cioè simil-ormonali: agiscono a piccola distanza, vengono liberati durante l'attività metabolica e agiscono sul circolo viscerale. Sono rappresentati da: bradichinina (al confine tra normalità e patologia, in quanto è liberata anche durante l'infiammazione), serotonina, prostaglandine, sostanza P e NO. Tutti questi sono vasodilatatori. Agiscono però anche O_2, CO_2 e osmolarità, ma sono meno rilevanti.

ñ **Fattori locali,** rappresentati dai prodotti della digestione stessa, come il glucosio e gli acidi grassi a catena lunga, che hanno effetto dilatatore.

Un aspetto importante della circolazione splancnica è rappresentato dal **meccanismo di scambio controcorrente** che si realizza a livello del villo intestinale (simile al meccanismo dei tubuli renali). Questo scambio è conseguenza funzionale del fatto che le arteriole e le venule (e i capillari) assumono decorso parallelo nel villo. Ciò permette ai contenuti dei due flussi di scambiarsi: i contenuti del flusso che va in un verso si scambiano con quelli del flusso che va in verso opposto. Il flusso venoso è ricco di sostanze assorbite da cellule con microvilli, e mentre torna verso le venule, il suo contenuto va ad arricchire il sistema arterioso che arriva nel villo privo di contenuto (tramite processi di diffusione). Il **significato funzionale** generale è che l'assorbimento delle varie sostanze avviene in questo modo più gradualmente: perché mentre il flusso va verso la vena porta, cede un po' del suo contenuto all'arteriola. Si crea quindi un ricircolo locale importante per evitare sbalzi notevoli nell'osmolarità plasmatica nel sangue che arriva alla vena porta e al fegato. In particolare, tra le diverse sostanze ritardate nel loro assorbimento in quanto ricircolano all' apice del villo, c'è il sodio. Il sodio che si concentra verso l'apice del villo (grazie a meccanismo controcorrente) ha un ruolo essenziale nell'assorbimento dell'acqua. Questa viene assorbita tramite un meccanismo che si basa sull'attività osmotica grazie al fatto che il sodio si concentra nei villi.

Il **fegato** presenta la peculiarità, dal punto di vista circolatorio, della mescolanza tra sangue arterioso e venoso. Esiste un sistema di regolazione, ancora non del tutto noto nelle sue basi, per cui c'è una variazione reciproca tra flusso venoso e flusso portale. Sicuramente un ruolo è svolto dai gradienti pressori: l'arteria epatica ha una pressione maggiore rispetto alla vena porta. Ciò però non è sufficiente a spiegare il fenomeno, perché se questo fosse l'unico fattore determinante, il flusso dell'arteria epatica prevarrebbe sempre su quello della vena porta.

Il fegato ha notevole costanza nel consumo di ossigeno, il che significa che è molto adattabile (se arriva più sangue arterioso ne estrae di meno e se ne arriva meno ne estrae di più). Si comporta un po' come una spugna: nell' uomo contiene infatti il 15% del sangue circolante e può rappresentare una riserva grazie al fatto che le venule che confluiscono nella vena epatica hanno un'innervazione α-adrenergica e in caso di necessità, il fegato può essere "spremuto", e gran parte del sangue qui detenuto può tornare al cuore tramite vena epatica e vena cava inferiore e contribuire ad aumentare il volume telediastolico e innescare il meccanismo di stasi.

CIRCOLAZIONE RENALE

È l'organo con la massima sproporzione tra peso e flusso: i due reni infatti assieme (che pesano quanto il cuore circa) rappresentano lo 0,5% del peso corporeo e ricevono il 20% del **flusso** (40 volte più flusso in percentuale di quanto sia il suo peso). L'**estrazione di ossigeno** è bassissima, essendo inferiore al 10%. Il rene infatti non riceve sangue per utilizzarlo per il proprio metabolismo, ma esplica la propria attività sul sangue che lo perfonde (un po' come il polmone). Quindi il suo grado di attività

metabolica varia come conseguenza della variazione di flusso, al contrario di quanto accade nel muscolo. Le sue attività metaboliche consistono in: filtrazione – riassorbimento – secrezione.

Nel rene troviamo una dispositivo vascolare particolare, ossia una doppia capillarizzazione in serie (sistema portale). La prima capillarizzazione avviene nel glomerulo, tramite le ramificazione dell'arteriola afferente. In seguito, i capillari confluiscono assieme in un'unica arteriola (che può essere considerata tale per la sua pressione alta e per la costituzione della parete) che si capillarizza nuovamente, formando una nuova rete di capillari attorno al tubulo.

Regolazione:

ñ **Piogena** (prevalente), cioè rappresentata dalle risposte delle cellule muscolari lisce (soprattutto dell'arteriola afferente). Essa è efficace per un ambito di pressione che varia tra gli 80 e i 200 mmHg di pressione arteriosa media.

ñ **Controllo** locale di tipo **ormonale**, realizzato dall'angiotensina II (che ha effetti locali sull'arteriola afferente e stimola la secrezione di aldosterone) e dall'adenosina.

ñ **Regolazione nervosa**, che si realizza tramite i recettori α-adrenergici: l'ortosimpatico determina una costrizione a livello sia dell'arteriola afferente che di quella efferente, anche se nei due casi l'entità è diversa. Questo tipo di controllo è importante nella regolazione a breve termine della pressione arteriosa, perché la conseguenza della stimolazione α-adrenergica, è una ridotta perdita di acqua e sodio. (Nel controllo a lungo termine è più importante il sistema angiotensina- aldosterone)

CIRCOLAZIONE CEREBRALE

A livello cerebrale abbiamo tre grandi vasi di afflusso: le due carotidi interne e l'arteria basilare (formata dalla confluenza delle due arterie vertebrali). Tali vasi sono tra loro riccamente anastomizzati e danno origine al poligono di Willis, il quale costituisce una buona riserva funzionale per l'encefalo, in caso ad esempio di zone ischemizzate o di occlusione di uno dei vasi.

L'encefalo rappresenta il 2% del peso corporeo, e riceve il 13% del **flusso**, corrispondente a 100 ml/min/100g nella sostanza grigia (nella sostanza bianca è un pò inferiore); le proporzioni sono quindi molto simili a quelle del cuore.

L'**estrazione di ossigeno** è medio-alta, essendo pari al 35%. Questi numeri si riferiscono al cervello considerato nel suo insieme nello stato di "riposo". Nel cervello in realtà tale stato di riposo non si realizza mai propriamente, in quanto anche durante il sonno si registrano notevoli attività elettriche cerebrali, e il metabolismo globale varia molto poco. Ciò che varia invece è il metabolismo zona per zona.

Una caratteristica del circolo cerebrale che ha riflessi su tutto il circolo è il fatto che l'encefalo sia contenuto nella scatola cranica, che è rigida: ciò fa sì che in caso di edema il cervello vada incontro a compressione. Da un punto di vista circolatorio è importante perché provoca il "**riflesso di Cushing**", che si ripercuote su tutti i vasi dell'organismo provocando vasocostrizione generalizzata. Chiaramente questo meccanismo si verifica in situazioni estreme ed è un automatismo che si instaura per tentare di fare arrivare sangue al cervello, anche se con scarso successo.

Regolazioni:

ñ La componente di **regolazione** prevalente è quella **autonoma**, efficacie nell'ambito pressorio che va dai 60 ai 150 mmHg. Nel primo grafico della slide 41, a livello delle ascisse è rappresentato questo range pressorio, mentre in ordinate si trova il flusso ematico cerebrale (FEC): questo tende ad essere costante.

ñ **Non c'è una regolazione di tipo nervoso** perché il cervello non è innervato: si può operare un paziente da sveglio perché non vi sono recettori dolorifici e nemmeno vi sono nervi in grado di costringere le arteriole.

ñ Molto importante è la **dipendenza dai gas**. Nel secondo grafico della slide 41, in ordinate si trova ancora il FEC, mentre in ascisse è rappresentata la pressione parziale (quantità) di CO_2: si vede come il cervello sia molto sensibile all'aumento della CO_2. Si calcola che l'aumento del FEC sia del 6% ogni mm Hg di pressione parziale di CO_2 (la pressione parziale normale nel sangue arterioso della CO_2 è di 40 mm Hg). Nei confronti delle variazioni di O_2 c'è più tolleranza: ciò è dovuto al fatto che l'O_2 nel sangue venoso è ancora al 75%, e ciò è in relazione con la curva di associazione/dissociazione dell'emoglobina. L'emoglobina è una spugna per l'ossigeno, e lo cede in modo molto controllato: ne cede poco per pressioni parziali via via riducendosi.

Il flusso totale (100ml/min/100mg) è mantenuto relativamente costante: sia in relazione a variazioni di pressione arteriosa media, sia in relazione alle differenze tra riposo e attività. Ciò che cambia tra riposo (inteso come veglia rilassata o sonno) e attività è la **redistribuzione del flusso**. Questo è noto già dall'800 grazie ad alcune osservazioni che poi sono state tradotte in termini quantitativi grazie ai primi metodi di imaging che si sono affermati a partire dagli anni '60 e che utilizzavano gli isotopi radioattivi.

Slide 42: In questa slide è rappresentato uno dei lavori più famosi: è un lavoro di Peterson degli anni '80, realizzato attraverso la metodica di imaging ad emissione di positroni, **PET**. Questo metodo (in disuso) è stato molto utilizzato tra gli anni '70-'90, ed è basato sull'iniezione in vena di isotopi radioattivi assieme ad un liquido come la soluzione fisiologica: dopo l'iniezione, gli isotopi si redistribuiscono in base al flusso. La gran parte dei metodi di imaging del cervello si basano proprio sulla visualizzazione delle variazioni di flusso.

Nella slide è rappresentato un individuo che compie delle attività mentali diverse sullo stesso materiale, costituito da alcune parole. In momenti diversi l'individuo ascolta, vede, pronuncia e genera mentalmente le stesse parole: ciò implica l'esecuzione di attività mentali diverse, che possono essere fotografate attraverso la distribuzione degli isotopi e quindi del flusso. Ciò conferma il fatto che, mentre a livello globale il flusso rimane costante, durante attività encefaliche diverse il flusso si redistribuisce. *(lui si occupa di questo!)*

Qual è il **segnale** che provoca queste variazioni?

Non è ben chiaro quale sia il segnale che determina queste variazioni: potrebbero essere dovute infatti ad un insieme di fattori umorali, metaboliti (tra cui il potassio, gli ioni idrogeno, l'adenosina e il lattato – anche quest'ultimo prodotto dal metabolismo del cervello stesso), e mediatori (acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina e glutammato).

Una linea di studio particolare studia l'effetto del **glutammato**: questo, essendo un neurotrasmettitore a carattere eccitatorio, provocherebbe l'entrata di calcio nelle cellule postsinaptiche e quindi l'attivazione delle vie metaboliche intracellulari, con conseguente produzione di prostaglandine, eicosanoidi e NO.

Inoltre, bisogna considerare il ruolo degli **astrociti** (cellule gliali), molto più numerosi dei neuroni: i pedicelli degli astrociti infatti liberano calcio (con effetti già descritti con il glutammato) e potassio. Nelle cellule muscolari lisce sono stati in effetti trovati canali per il potassio, che avrebbero quindi un'ulteriore attività di vasodilatazione.

Oggi non è più utilizzata la PET per le variazioni di flusso, ma si usa un metodo non invasivo, che si basa sul fatto che il flusso nelle zone di attività cerebrale aumenta in eccesso e in ritardo rispetto all'estrazione di ossigeno. Nelle zone di attività, la dilatazione determina l'arrivo di tanto sangue al punto che, nonostante aumenti l'estrazione di ossigeno totale, quella relativa diminuisce. Questa è una caratteristica importante del circolo cerebrale: l'aumento di flusso eccede il consumo.

Ciò è sfruttato nel metodo denominato "**Effetto BOLD**" (Blood Oxygen Level Dependent).

Il metodo si basa sul fatto che l'emoglobina ha proprietà magnetiche diverse a seconda di quanto ossigeno lega: variando la quota di ossigeno che si lega all'emoglobina, si ottiene un segnale diverso in risonanza magnetica. Si crea quindi un apparente paradosso, che in realtà non è tale se consideriamo l'aspetto della riserva funzionale, per cui l'emoglobina contenuta in una certa area cerebrale in attività, contiene più ossigeno che durante il riposo.

La RM quindi misura la variazione di segnale magnetico dovuto all'ossigeno grazie all'emoglobina: ciò ha rappresentato un metodo rivoluzionario perché non richiede che si inietti niente, quindi è un metodo non invasivo. *[discorso rielaborato e riassunto perché non si capisce bene cosa volesse dire il professore, NdR]*.

Slide 45: qui si è visualizzata l'attività cerebrale in zone diverse a seconda dell'efferenza data da una scacchiera proiettata sui due lati: se la scacchiera è a sinistra, si attiva la parte destra dei lobi occipitali, il contrario si verifica se la scacchiera è posta a destra.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 30/11/2012

Sbobinatore: Giulia Caltran

Revisore: Chiara Girotto

Prof. Alberto Cangiano

30/11/2012

L'ELETTROCARDIOGRAMMA

(Diapositiva 13)

Il professore inizia dall'ultima diapositiva della precedente lezione, riprendendo l'argomento: in quale modo l'ECG nasce dal potenziale d'azione cardiaco.

Le due curve dell'ECG, cioè quella registrata dagli elettrodi esterni al cuore e quella del potenziale d'azione registrata con gli elettrodi intracellulari (che misurano come evolve la differenza di potenziale tra esterno e interno durante il ciclo cardiaco) sono due curve molto diverse.

Per capire come nasce la curva elettrocardiografica dalla curva del potenziale d'azione cardiaco, abbiamo semplificato al massimo la situazione immaginando di registrare l'ECG da una singola fibra miocardica, cioè una struttura allungata, con la superficie polarizzata, indicando una regione **a riposo con cariche negative all'interno e positive all'esterno e l'inverso durante la fase di depolarizzazione**. In realtà le fibre che si depolarizzano e poi si ripolarizzano sono milioni.

Tuttavia un modello così semplice, costituito dalla singola fibra miocardica, è sufficiente per avere la registrazione dell'ECG della singola fibra. Nonostante questa sia in realtà una contraddizione in termini, questo ECG corrisponde ad una curva estremamente simile a quella ottenuta con elettrodi di superficie, cioè ad un ECG clinico.

Nella figura si vede una singola fibra miocardica.

Consideriamo a sinistra una regione A con associato un elettrodo **intracellulare** che misura la differenza di potenziale tra l'interno e l'elettrodo di riferimento esterno.

A destra, ad una certa distanza da A, una regione B con anch'essa associato un elettrodo intracellulare.

In basso invece vediamo rappresentata la registrazione con 2 elettrodi **esterni** nelle stesse regioni A e B e che corrisponde ad una situazione analoga all'ECG. Viene rappresentato schematicamente un elettrocardiografo.

Dato che conosciamo l'evoluzione del potenziale d'azione cardiaco e anche l'elettrocardiogramma questo esperimento è perfettamente immaginabile e si potrebbe riprodurre in vitro.

1° modello: ECG di una singola fibra miocardica

Dall'animazione si vede che la depolarizzazione inizia dalla regione A e si sposta verso la regione B; in un secondo tempo inizia la ripolarizzazione e allo stesso modo si porta dalla regione A alla regione B.

Nel frattempo si sono delineate le tre curve di registrazione.

Le due curve rosse indicano i potenziali d'azione registrati dagli elettrodi intracellulari in A(linea continua) e in B(linea tratteggiata) e sono distanziate l'una dall'altra perché il potenziale d'azione arriva in B con un determinato ritardo.

La curva elettrocardiografica (blu) data invece dalla registrazione degli elettrodi extracellulari.

La curva elettrocardiografica è la somma algebrica delle altre due curve che, seppure ciascuna sia molto diversa dall'ECG, la loro somma traslata nel tempo (tempo di conduzione) dà proprio la morfologia dell'ECG.

Questa animazione rispetta la tempistica dell'attività nella fibra miocardica: la velocità di depolarizzazione è maggiore rispetto alla velocità di ripolarizzazione ed è per questo che l'onda di ripolarizzazione in blu è di maggiore durata e di ampiezza minore dell'onda di depolarizzazione.

Analizziamo passo passo l'animazione:

1. Fase di riposo e inizio depolarizzazione

L'elettrodo intracellulare registra la fase di riposo, che precede l'inizio della depolarizzazione, come una linea (rossa) orizzontale e corrisponde a un potenziale di membrana di -80mV.

Il potenziale d'azione si instaura nella regione A o perché proviene da un'altra regione che non è qui rappresentata o perché applico uno stimolo elettrico adeguato per far nascere un potenziale d'azione in A. Nel momento in cui inizia la depolarizzazione si iscrive la linea ascendente (rossa) del potenziale d'azione: dapprima una depolarizzazione fino a raggiungere 0mV e poi senza soluzione di continuità una polarizzazione positiva.

Nello stesso momento la curva elettrocardiografica registra la differenza di potenziale fra la regione esterna elettropositiva in B e elettronegativa in A e si delinea una curva ascendente. In questo caso la curva si innalza dal valore 0 (non -80mV come prima), cioè a partire dalla linea isoelettrica così definita perché non vi è differenza fra i potenziali di membrana registrati nelle due regioni dagli elettrodi extracellulari.

2. Avanzamento del potenziale d’azione e fase di plateau

Successivamente il potenziale d’azione avanza velocemente dirigendosi verso la regione B, dove è posizionato l’elettrodo intracellulare e anche quello extracellulare.

La linea rossa che si era iscritta a partire dalla regione A inizia a scendere e in questo momento si innalza la curva rossa tratteggiata che rappresenta il potenziale d’azione in B. In questa regione il potenziale d’azione nasce in ritardo e si riproduce con lo stesso andamento della prima curva.

Il potenziale d’azione cardiaco è estremamente lungo (circa cento volte maggiore che nella fibra scheletrica o nel neurone) e a questo punto la polarizzazione invertita della membrana rimane per lungo tempo: si ha la fase di plateau in modo sincrono in tutte le parti della fibra.

Nel frattempo la curva elettrocardiografica rappresenta l’invasione della depolarizzione come una curva appuntita, chiamata **onda di depolarizzazione R**. Quest’onda termina nel momento in cui inizia la fase di plateau, rappresentata dalla linea isoelettrica del **segmento ST**.

3. Ripolarizzazione

La ripolarizzazione inizia nella regione A poiché, per l’ipotesi di parsimonia, si suppone che tutti i potenziali d’azione abbiano uguale durata: la prima regione a depolarizzarsi deve essere la prima a ripolarizzarsi.

Infatti, come si può vedere, la linea rossa continua, che rappresenta il potenziale d’azione in A, inizia a scendere per l’inizio della ripolarizzazione quando ancora nella regione B si sta percorrendo la fase di polarizzazione invertita.

Nell’ECG: sotto l’elettrodo extracellulare di fronte alla regione A ci sono cariche positive (stato di riposo) mentre nella regione B si hanno ancora cariche negative (fase di polarizzazione invertita).

La ripolarizzazione procede dalla regione A alla regione B con una velocità minore e lo si può vedere dalla pendenza della curva di ripolarizzazione che è meno ripida della curva di depolarizzazione. Questo giustifica il fatto che l’**onda di ripolarizzazione** (onda T) sia di maggiore durata e di minor ampiezza del’onda R.

Dopo un certo periodo la ripolarizzazione si ha anche nella regione B e quindi la linea tratteggiata inizia anch’essa a scendere.

Quindi ricapitolando nell’ECG abbiamo un’onda di depolarizzazione che corrisponde all’invasione del potenziale d’azione, il tratto ST che corrisponde al mantenimento della depolarizzazione in tutte le regioni della fibra e infine l’onda di ripolarizzazione, che si conclude quando tutti i punti della fibra sono al potenziale di riposo. A questo punto i due elettrodi della coppia di derivazione elettrocardiografica misurano registrano una polarizzazione positiva e quindi le differenze di potenziale scompaiono, stabilendosi una situazione di riposo (linea isoelettrica). Bisogna tenere presente che questo modello semplificato avviene in ogni punto di ogni fibra in un dato ciclo cardiaco.

Si può quindi dire che l’ECG è costituito da due curve di cui una prima (di depolarizzazione) di breve durata e elevata ampiezza e una seconda (di ripolarizzazione) di maggiore durata e arrotondata separate da un tratto isoelettrico. Questo andamento assomiglia molto alla curva elettrocardiografica quando si registra il ciclo nel miocardio ventricolare. L’unica differenza è che al posto di una sola curva R di depolarizzazione ci sono altre due o tre curve negative di breve ampiezza e appuntite. Queste curve chiamate Q e S sono dovute alla complessità del muscolo ventricolare composto di due camere, un setto interventricolare e di conseguenza il potenziale d’azione per diffondersi incontra più difficoltà che non se fosse un fascetto muscolare di fibre parallele (in quel caso riconducibile al modello descritto sopra).

La caratteristica fondamentale di queste due curve R e T è la loro polarità. Assumendo l'ipotesi di parsimonia, cioè che in tutti i punti della fibra la durata del potenziale d'azione sia uguale, l'onda di ripolarizzazione deve avere polarità opposta a quella di depolarizzazione quindi negativa. A prescindere dai due punti di derivazione scelti le due onde hanno polarità opposta per l'ipotesi di parsimonia.

Di fatto invece la natura non segue questa ipotesi. Si è quindi elaborato un altro modello in una singola fibra in cui la curva di depolarizzazione, in ogni derivazione, abbia la stessa polarità di quella di ripolarizzazione. Nel muscolo ventricolare l'onda R e l'onda T sono concordanti.

Come si modifica il modello della singola fibra?

2° modello: singola fibra-singola ripolarizzazione reale del cuore

-

La ripolarizzazione inizia nella regione B e ciò vuol dire che il potenziale d'azione ha durata minore in B che in A. Questo assicura che le curve di depolarizzione e ripolarizzazione abbiano polarità concordante. È necessario assumere che nel cuore intero avvenga questo per spiegare la concordanza fisiologica fra l'onda T e l'onda più alta del complesso QRS.

Occorre quindi definire quali sono le regioni dei ventricoli che hanno un potenziale d'azione più lungo.

-

Diapositiva non animata

Nell'esempio appena mostrato degli eventi di depolarizzazione e ripolarizzazione, nel caso teorico (dove c'è disconcordanza tra l'onda T e R) e nel caso reale (dove c'è concordanza) sono state rappresentate schematicamente sia le cariche esterne sia quelle interne per servire di base, non solo alla registrazione extracellulare, cioè all'ECG della singola fibra, ma anche a quelle intracellulari, che visualizzano il potenziale d'azione.

Nei modelli successivi, dove l'attenzione è posta sulla genesi dell'ECG (cioè relativa all'intero cuore), viene operata una semplificazione nella rappresentazione delle cariche basata sul fatto che dal punto di vista del campo elettrico esterno (che è quello che conta nella genesi dell'ECG) le zone depolarizzate sono caricate negativamente rispetto a quelle a riposo che sono indicate come cariche positivamente.

Altra semplificazione è che le cariche sono evidenziate solo quando in ogni dato muscolo, cioè o gli atri o i ventricoli (che si comportano effettivamente come due muscoli separati dal punto di vista della generazione del campo elettrico) vi è la presenza simultanea di zone depolarizzate e zone ancora a riposo: le prime indicate da cariche negative, le seconde da cariche positive. Quando invece atri e ventricoli sono interamente depolarizzati o interamente a riposo e cioè quando, non essendoci differenza di potenziale nel campo elettrico esterno, si registra sull'ECG la linea orizzontale (fase diastolica che precede la depolarizzazione e la fase del segmento ST) viene rappresentata la situazione non assegnando nessuna carica elettrica.

3° modello: ECG come rappresentazione, attraverso cariche elettriche, della depolarizzazione e ripolarizzazione atriale e ventricolare.

Nell'animazione si vede la sezione di un cuore intero con la rappresentazione delle componenti del miocardio aspecifico (rosso per atri e rosa per ventricoli) e del miocardio specifico (nodo senoatriale, il nodo atrioventricolare, il tronco comune del fascio di His, la branca sinistra e destra del fascio e la rete sub-endocardica delle cellule del Purkinje di entrambi i ventricoli) che

rappresentate in grigio quando sono a riposo e in blu quando sono sede del potenziale d'azione. Sono state rispettate nella rappresentazione le velocità di andamento dei diversi processi: per esempio la depolarizzazione delle fibre del Purkinje avviene in modo rapissimo rispetto alle altre (sono le fibre a maggior velocità di conduzione di tutto il miocardio, circa 10 volte superiore a quella del miocardio comune ventricolare).

Analisi punto per punto del modello:

L'onda T ha la stessa polarità dell'onda più alta del complesso rapido QRS, assumendo come derivazione la seconda di Ehintoven (cioè polso destro caviglia sinistra) da cui abbiamo l'ECG paradigmatico (NB: se fossimo in un'altra derivazione avrebbe la stessa polarità anche se l'onda R fosse negativa).

Il modello fa vedere le cariche elettriche nel momento in cui si manifestano le differenze di potenziale, cioè la disomogeneità tra le zone che si trovano nella fase di invasione del potenziale d'azione e quelle in cui c'è la ripolarizzazione. Indicate con cariche negative le prime e con cariche positive le seconde. Le frecce indicano come il fronte d'onda della depolarizziane invade le varie parti del miocardio.

1. Comparsa del **potenziale d'azione nel nodo SA**, avviatore primario del cuore che dà inizio al ciclo cardiaco: il nodo si colora di blu;
2. Il potenziale d'azione inizia a **invadere le regioni del miocardio aspecifico atriale** circostanti al nodo SA: piccole frecce verdi che partono dal nodo SA, per cui compaiono le prime cariche negative;
3. Le frecce avanzano e l'onda di depolarizzazione si propaga e l'atrio si riempie di cariche negative; nell'ECG si sta iscrivendo un'onda chiamata **onda P** (che nei modelli di singola fibra non c'era) che rappresenta l'invasione della depolarizzazione negli atri.
4. L'onda di **depolarizzazione** avanza fino ad **arrivare alla testa del nodo AV** posto alla base del setto interatriale. In questo momento non si è ancora conclusa la depolarizzazione negli atri, ma ad un certo momento il nodo AV viene raggiunto dalla depolarizzazione. Non c'è nulla che indichi questo momento sull'ECG che più o meno si ha durante la **fase discendente dell'onda P**.
5. Nel frattempo le cariche negative negli atri aumentano fino a tappezzarli completamente, indicando il momento in cui gli **atri sono completamente depolarizzati**. Si è dunque nella **fase di plateau** del potenziale d'azione di queste milioni di fibre invase dal potenziale d'azione e quando anche l'ultima fibra è stata raggiunta dalla depolarizzazione, cessa di iscriversi l'onda P. Inizia la **linea isoelettrica**.
6. L'invasione della depolarizzazione dentro il nodo AV sta continuando ma in modo molto lento. Infatti nel miocardio le fibre possono avere tre diverse velocità: fibre del miocardio aspecifico del nodo AV sono le fibre a più lenta velocità di conduzione, più elevata è la velocità di conduzione delle fibre del miocardio comune atriale e ventricolare e la massima velocità si raggiunge lungo le fibre del fascio di His, le sue diramazioni e la rete subendocardica delle fibre di Purkinje. Questa lentezza nella propagazione della depolarizzazione nel nodo AV è giustificata in quanto occorre garantire che la contrazione degli atri e dei ventricoli avvenga in due momenti distinti.
7. Alla fine dell'onda P entrambi gli atri sono completamente depolarizzati e tutte le loro fibre sono nella fase di plateau che perdura a lungo. Quindi secondo le semplificazioni assunte prima, le cariche negative scompaiono, non essendoci più differenza di potenziale.
8. Nel momento in cui **l'onda di depolarizzazione invade anche l'ultima parte del nodo AV**, vengono rimesse la cariche negative **negli atri** perché in questo momento è **cominciata la ripolazzazione**. Dato che nel caso degli atri viene rispettata l'ipotesi di parsimonia, essa ricomincia nelle zone che per prime sono state invase dalla depolarizzazione. Quindi se dovessimo vedere un'onda di ripolarizzazione atriale essa dovrebbe avere la polarità opposta a quella della dell'onda T. In realtà, come verrà spiegato in seguito, nell'ECG quest'onda non si vede.
9. La **ripolarizzazione avanza e si diffonde a tutto l'atrio**; nel frattempo i **potenziali d'azione arrivano all'inizio del tronco comune del fascio di His** e rapidamente queste fibre si colorano di blu, raggiungendo poco dopo anche la **rete sub-endocardica del Purkinje**. Questo avviene in modo pressoché sincrono nel ventricolo di sinistra e di destra per l'elevata velocità di conduzione delle fibre del miocardio specifico al fine di assicurare che la contrazione dei due ventricoli venga avviata contemporaneamente. Così è possibile ottenere la massima potenza di contrazione.
10. In questo periodo di tempo prosegue la ripolarizzazione negli atri.
11. Le frecce rosse corrispondono alla **diffusione del potenziale d'azione nei ventricoli**. La prima zona del **miocardio comune** ventricolare ad essere depolarizzata, dopo l'attivazione della rete sub-endocardica del Purkinje, è una zona ristretta sub-endocardica del ventricolo sinistro nella regione del setto intraventricolare. Poi la depolarizzazione si diffonde lungo il miocardio aspecifico (a velocità abbastanza inferiore rispetto alle fibre del Purkinje) verso l'interno del setto interventricolare.

12. I potenziali d'azione si diffondono dalla regione sub-endocardica verso lo spessore del miocardio raggiungendo l'epicardio. Questo avviene più velocemente nel ventricolo di destra perché più sottile del sinistro.

Quando inizia la **depolarizzazione** della primissima parte del setto interventricolare (ventricolo sinistro) inizia a iscriversi un'onda negativa, l'**onda Q** dell'ECG.

Quando poi la depolarizzazione si diffonde dall'endocardio all'epicardio di entrambi i ventricoli inizia a descriversi l'**onda R** e, rappresentando la massa muscolare più importante del miocardio che viene depolarizzata, sarà l'onda più alta. Nell'animazione si vede che le cariche negative avanzano e le ultime cariche positive sono quelle dell'epicardio del ventricolo sinistro. Quando anche queste zone verranno raggiunte dalla depolarizzazione, l'onda R si concluderà e tutto diventerà elettronegativo.

Le zone che rimangono ancora da depolarizzare sono: la parete laterale alta del ventricolo sinistro, la parte più alta del setto interventricolare (che è il primo a iniziare la depolarizzazione e l'ultimo a completarla) e la zona del cono di emergenza dell'arteria polmonare. È la depolarizzazione di queste parti basali che origina nell'ECG l'**onda S**.

Appena la depolarizzazione ha raggiunto tutte le parti del ventricolo, tutte le fibre raggiungono la fase di **plateau** del potenziale d'azione e quindi le cariche negative nell'animazione scompaiono.

Nel frattempo si sta completando la ripolarizzazione delle fibre atriali e poco dopo scompaiono anche le cariche positive degli atri.

A questo punto gli atri si trovano in una situazione di polarizzazione normale, mentre i ventricoli sono nella fase di polarizzazione invertita. Ciò viene rappresentato nell'ECG dal **segmento ST**, una linea isoelettrica che si continua fino a quando non inizia la fase di ripolarizzazione dei ventricoli.

13.Nel caso dei ventricoli la natura non rispetta l'ipotesi di parsimonia. La depolarizzione principale dei ventricoli ha coinvolto dapprima l'endocardio, poi lo spessore del muscolo fino all'epicardio (onda R); la **ripolazzazione inizia** a partire dall'epicardio e perciò i potenziali d'azione in questa zona hanno durata minore.

Nell'animazione le prime cariche negative a diventare positive sono quelle dell'epicardio.

Questo spiega la concordanza tra la l'**onda T** e l'onda maggiore del complesso QRS.

14.Quando **tutto l'endocardio si è ripolarizzato** scompaiono le cariche positive e in contemporanea cessa di iscriversi l'onda T. Siamo in fase di diastole, in attesa del ciclo cardiaco successivo.

In risposta a una domanda ("Quando si registra il complesso QRS tra quali punti si registra la differenza di potenziale?) il professore dice che in qualunque posto si posizioni gli elettrodi sulla superficie del corpo, o per ipotesi anche all'interno, la curva elettrocardiografica è sempre la stessa. In qualsiasi punto scelto si registra l'ECG.

4° modello: L'ECG degli atri, le cariche e i potenziali d'azione atriali

Ciò che si vede è che l'invasione della depolarizzazione negli atri inizia intorno al nodo SA (Nell'ECG l'andamento dell'attività del miocardio specifico (nodo SA) non si vede perché la massa di fibre interessata è così minuta che gli elettrodi non la distinguono.)

L’inizio dell’iscriversi dell’onda P è dovuta alla prima fibra del miocardio comune che viene invasa dal potenziale e che si trova molto vicino al nodo SA. L’ultima fibra invece che viene invasa si trova nell’atrio sinistro, nel punto più lontano dal nodo avviatore. Tra questi due punti ci sono milioni di fibre atriali che vengono depolarizzate. L’**onda P** rappresenta quindi l’invasione della **depolarizzazione**, che inizia dal nodo SA e cessa con l’ultimo potenziale d’azione nel miocardio aspecifico atriale.

-

La fase di **plateau** è rappresentata dal **segmento ST**.

Segue poi la fase di **ripolarizzazione**, dove la prima fibra a ripolarizzarsi è quella che si era depolarizzata per prima: viene rispettata l’ipotesi di parsimonia. Di conseguenza l’**onda T** avrà polarità opposta all’onda P. Viene chiamata onda T (con)A, cioè degli atri, ed è molto più propagata e molto più piccola rispetto all’onda T dei ventricoli (molto più lunga e di ampiezza molto più bassa a causa della minore pendenza della ripolarizzazione rispetto alla depolarizzazione). Questo è il primo motivo per cui l’onda di depolarizzazione non si vede nell’ECG. L’altra ragione è che durante la ripolarizzazione delle fibre atriali abbiamo la depolarizzazione delle fibre ventricolari e quindi il complesso QRS copre quest’onda di ripolarizzazione atriale.

Successivamente la depolazzazione degli atri avanza e si vedono gli atri riempirsi di cariche negative. E si iscrivono i potenzali d’azione intracellulari (che nel modello precedente non erano stati mostrati). Quando cessa l’onda T i potenziali d’azione atriali non sono finiti ma si trovano nella fase di plateau tutti contemporaneamente.

Si può inoltre vedere come l’onda di depolarizzazione atriale è seguita dall’onda di contrazione atriale (curva arancione), la quale precede l’onda di contrazione dei ventricoli, molto più grande e separata a causa della bassa velocità di conduzione nel nodo AV.

5° modello: L’ECG dei ventricoli, le cariche, i potenziali d’azione

-

In questo caso supponiamo che anche nei ventricoli venga rispettata l’ipotesi di parsimonia, facendo durare i potenziali d’azione uguali dappertutto. L’onda T sarà di polarità opposta all’onda più alta del complesso QRS.

A differenza del quadro iniziale, qui si mostrano i potenziali d’azione ventricolari. Il primo che si iscrive è relativo a una fibra del miocardio comune che si trova nel setto interventricolare subito al di sotto dell’endocardio e sarà questa stessa fibra a ripolazzarsi per prima. L’ultima fibra raggiunta dalla depolarizzazione è invece da qualche parte alla base del cuore.

6° modello

È più complesso perché si vedono in aggiunta anche i potenziali d’azione atriali.

Quando avviene la depolarizzazione dei ventricoli si ha in contemporanea l’inizio della ripolarizzazione atriale. L’onda T è sempre rappresentata negativa mentre nel prossimo modello spiegheremo perché diventerà positiva.

Si vedono sia la contrazione atriale sia quella ventricolare.

Revisore: Anna Morandini

30/11/2012

Prof. Alberto Cangiano

L'ELETTROCARDIOGRAMMA (ECG) 2b/2

CONFRONTO TRA ECG VENTRICOLARE TEORICO (T-) E ECG VENTRICOLARE REALE (T+)

Cf. [*diapositiva 21*] e [*diapositiva 22*]

Il grafico in figura mostra il caso di discordanza dell'onda T (T-) rispetto al complesso rapido. È un modello ipotetico che in realtà nell'ECG normale non esiste. Questo indicherebbe che i PdA hanno la stessa durata in ogni regione del miocardio ventricolare, ovvero le fibre che per prime sono raggiunte dalla depolarizzazione sono anche le prime a ripolarizzarsi.

Evidenze sperimentali dimostrano che, contrariamente a quanto appena detto, il tracciato e.c.grafico presenta un onda T positiva.

La diffusione dell'onda di depolarizzazione va dall'endocardio all'epicardio. Ciò implica "statisticamente" che le porzioni endocardiche, che per prime si sono depolarizzate, presentino un potenziale d'azione (PdA) di durata maggiore.

IPOTESI SULLE CAUSE DELLA DIFFERENZA DI DURATA DEL PdA

Al momento, due risultano essere le possibili spiegazioni della differenza di durata del PdA nel tessuto cardiaco ventricolare:

Hp1 à la differenza di durata del PdA è dovuta a una Δp tra la pressione intracardiaca (in particolare del ventricolo sinistro) e la pressione extracardiaca (o intratoracica che è negativa) che determina un ritardo nella ripolarizzazione;

Hp2 à [*diapositiva 23*] e [*diapositiva 24*] si basa sulle evidenze per cui la durata dei potenziali nelle Fibre di Purkinje è maggiore rispetto a tutte le altre fibre miocardiche, specifiche e aspecifiche [diapo 24]. Se lo strato sub-endocardico di queste fibre fosse fitto sufficientemente, potrebbe spiegare la differente durata dei potenziali endo- ed epi- cardici.

*(parte dopo * della diapositiva 23 detta dal prof.).*

INTERPRETAZIONE DI EINTHOVEN DELLA GENESI DELLA ONDE ELETTROCARDIOGRAFICHE 1/2

[diapositiva 26]

Dipolo istantaneo: rappresenta il fronte d'onda di depolarizzazione o ripolarizzazione in un dato istante. Somma vettoriale dell'entità delle cariche. Si assegna alle regioni depolarizzate il segno negativo e a quelle a riposo il segno positivo.

(Dipolo elettrico: sistema composto da due cariche elettriche uguali e opposte di segno e separate da una distanza costante nel tempo. Posto in un mezzo conduttore esso genera un campo elettrico.

Momento elettrico: Dato un sistema di cariche, il momento elettrico, o momento di dipolo, è una grandezza vettoriale che quantifica la separazione tra le cariche positive e negative, ovvero la polarità del sistema, e si misura in Coulomb per metro. Ndr)

Gli effetti elettrici sulla superficie corporea dovuti al campo elettrico generato dal cuore parzialmente depolarizzato sono analoghi a quelli che genererebbe un dipolo elettrico situato nella stessa sede. È possibile quindi assimilare un cuore parzialmente depolarizzato a un dipolo elettrico. Evidenze sperimentali si sono avute da studi condotti su cadaveri in cui era stato inserito un vero dipolo al posto del cuore.

(il prof. ritiene importante sottolineare la convezione secondo la quale vengono indicati con + e – i poli dello strumento ECGrafico, in quanto, spesso, fonte di confusione. Per la sua definizione si rimanda alla diapositiva 26 NdR)

RAPPRESENTAZIONE VETTORIALE DEL DIPOLO CARDIACO

Nel quadro successivo [*diapo 27*], per semplificare si considera un'unica derivazione orizzontale (corrispondente alla I derivazione di Einthoven) i cui punti di applicazione sono indicati con A e B. Questa è tesa su un campo elettrico ipotetico che corrisponde ad un dato istante dell'attività elettrica cardiaca, in cui è presente una regione sede del potenziale d'azione (indicata come carica – del dipolo) e una a riposo (carica + del dipolo). Ricordando quanto detto precedentemente (*lezione precedente NdR*), il campo elettrico di un dipolo in un mezzo omogeneo è definito da superfici isopotenziali che si diradano man mano che aumenta la distanza dalle cariche che lo hanno generato.

Il riquadro in A indica la registrazione raccolta dalla derivazione AB nel caso in cui l'asse del dipolo le sia parallelo. La differenza di potenziale, definita come $\Delta V = V_B - V_A$, sarà pari a 1,5-(-1,5)= 3V. Nel secondo caso (riquadro B) la derivazione è la stessa, invece l'orientamento dell'asse del dipolo è stato modificato, di conseguenza la registrazione ottenuta dalla derivazione è quantitativamente minore: 1,7 – (-0,3) = 2V. Quando l'asse del dipolo risulta perpendicolare alla linea di derivazione (riquadro C), A e B si trovano nello stesso emicampo (in questo caso positivo) sulla medesima superficie isopotenziale, di conseguenza la ΔV registrata è nulla.

Einthoven ha dimostrato che: la ΔV registrata da una derivazione è proporzionale alla proiezione geometrica del vettore istantaneo che rappresenta il dipolo sulla linea di derivazione stessa.

Le linee delle tre derivazioni standard di Einthoven, nel loro insieme, formano un triangolo che può essere considerato equilatero. In realtà, la lunghezza dei tre lati è differente, ma l'errore introdotto da questa semplificazione è da considerarsi trascurabile ai fini dell'elettrocardiografia clinica.

Ciò implica che il modo in cui ogni derivazione pesa il campo elettrico è identico a quello delle altre (*contribuiscono in egual misura alla definizione delle onde ECGrafiche NdR*).

INTERPRETAZIONE DI EINTHOVEN DELLA GENESI DELLA ONDE ELETTROCARDIOGRAFICHE 2/2

[*diapositiva 28*]

COMPONENTI DELLE VARIE ONDE DELL'ECG SULLA I E II DERIVAZIONE STANDARD

L'onda di depolarizzazione atriale può essere rappresentata da una serie di vettori istantanei differenti tra loro per direzione, verso e intensità. Sommando vettorialmente questi si ottiene un vettore medio che corrisponde all'**asse elettrico medio della depolarizzazione atriale (aemda)**.

Si applichi il vettore così trovato al centro del triangolo di Einthoven e, proiettandolo sulle tre derivazioni, si trovino le componenti di questo. Le componenti corrispondono alla ΔV registrata dalle rispettive linee di derivazione.

Nella pratica clinica si fa il processo inverso. Per calcolare il vettore dell'aemda si calcoli l'area sottesa dalla curva P nelle tre derivazioni. Il valore trovato è proporzionale alla componente dell'aem registrato dalla derivazione considerata. Si faccia quindi la somma vettoriale delle tre componenti.

La disposizione dei poli + e – nelle tre derivazioni proposta da Einthoven è dovuta al fatto che questa generava, nella maggior parte dei soggetti, proiezioni determinanti onde positive nel tracciato ECG.

[*diapositiva 30 e seguenti*]

Questa figura riguarda la genesi dell'onda Q determinata dalla propagazione della depolarizzazione da una regione endocardica in corrispondenza della parte sinistra del setto interventricolare. I vettori istantanei sono diretti da sinistra a destra e un po' verso l'alto. L'onda risulta così più profonda in I che in II derivazione.

La diapositiva successiva mostra la genesi dell'onda R che risulta più pronunciata in II derivazione, in quanto il vettore risultante è circa parallelo a questa.

L'onda S [*diapositiva 32*] risultante dalla depolarizzazione terminale della parte basilare dei ventricoli è negativa in entrambe le derivazioni, per gli stessi motivi validi per i casi precedenti.

[*diapositiva 33*]

Si consideri il vettore sommatoria tra i vettori medi corrispondenti alle onde Q, R, S. Tale vettore prende il nome di **asse elettrico medio della depolarizzazione ventricolare** (o asse QRS). In e.c.grafia è definito per semplicità anche come **asse elettrico cardiaco.**

ALTERAZIONI CARDIACHE E MODIFICAZIONI ECGRAFICHE POSIZIONALI

[*diapositiva 35*]

Ritmo nodale [*diapositiva 36*] e [*diapositiva 37*]: disturbo del ritmo in cui il vero pacemaker non risulta essere il nodo senoatriale, ma bensì quello atrioventricolare. Nei soggetti che presentano tale disturbo la frequenza cardiaca risulta rallentata, 45-50 bpm.

In questo caso l'onda di depolarizzazione atriale si sviluppa dal basso verso l'alto. Il tracciato e.c.grafico presenta in II e III derivazione delle onde P negative. L'intervallo PQ risulta inoltre abbreviato.

Evidenze sperimentali hanno mostrato che gli assi elettrici medi delle derivazioni cambiano semplicemente per modificazioni posizionali del cuore. Ciò determina l'unicità dell'ECG di ogni soggetto. Per modificazioni posizionali del cuore si intendono rotazioni che possono avvenire nello spazio in tre assi. Possiamo classificare questi spostamenti in due gruppi:

v Modificazioni strutturali à spostamenti dovuti alla morfologia del soggetto

- posizione elettrica orizzontale (apice leggermente rialzato): tipica di un brachitipo (soggetto basso con corporatura tozza)

- posizione elettrica verticale (cuore "*pendulo*": tipica di soggetti longilinei

(questi due tipi di posizioni implicano spostamenti sull'asse dorsoventrale, non patologiche)

v modificazioni temporanee à in questo gruppo rientrano quegli spostamenti dovuti, per esempio a un atto respiratorio profondo [diapositiva 40]

Blocco di branca sinistro: patologia abbastanza grave i cui la branca sinistra del fascio di His non conduce l'impulso. In genere può essere causato da un piccolo infarto o da una lesione del setto. Nell'ECG si nota che l'asse elettrico cardiaco è spostato verso sinistra perché l'onda di depolarizzazione deve raggiungere il cuore sinistro attraverso il cuore destro. Un'ulteriore alterazione che si riscontra è l'alterazione della durata dell'onda QS, che è molto prolungata, perché l'inizio della depolarizzazione dei ventricoli richiede molto più tempo. Si nota infine un'assenza dell'onda Q (tipico segno di questa patologia) nelle derivazioni che guardano verso il ventricolo sinistro, perché, essendo bloccata la branca sinistra non si ha più l'attivazione iniziale della porzione sinistra del setto interventricolare.

Ipertrofia ventricolare sinistra: patologia dovuta soprattutto a stenosi aortica in cui si riscontra un aumento del volume muscolare del muscolo del ventricolo sinistro. In questa condizione si evidenzia sia una deviazione dell'asse medio QRS verso sinistra sia un aumento del voltaggio.

Blocco AV di I grado: in questa quadro patologico si rileva un'anomalia dell'intervallo PQ. Per intervallo PQ si intende l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio della depolarizzazione atriale e l'inizio della depolarizzazione ventricolare. In un soggetto normale tale intervallo è di circa 0,16s. in soggetti con blocco AV di I grado l'intervallo è di circa 0,38s. Questo è un sintomo tipico delle malattie reumatiche.

Infarto della parete anteriore: l'ECG di un soggetto infartuato in fase acuta presenta un forte sollevamento del tratto ST. Nei casi più gravi tende a formarsi un'onda unica che ingloba sia il complesso QRS che l'onda T. Nelle evoluzioni successive, segni di un infarto pregresso sono una profonda onda T negativa e una accentuata onda Q di lunga durata, detta "onda Q patologica".

Corrente di lesione: [*diapositiva 44*] Il sottoslivellamento evidenziato in figura non è rilevato dalle apparecchiature per l'ECG in quanto tutte dotate di filtri che bloccano la corrente continua. Questi servono per ovviare ai potenziali di polarizzazione molto grandi e fluttuanti, prodotti dagli elettrodi, che porterebbero tutto fuori scala. L'unica anomalia che si riscontra è quindi la già citata sopraelevazione del tratto ST. Il sottoslivellamento può anche essere spiegato da una non completa depolarizzazione di una zona lesionata.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 3/12/2012

Lezione di Fisiologia I e Biofisica del 3/12/12

Sbobinatrice: Marina Scappi

Prof. Tassinari

3/ 12/ 12

La numerazione delle diapositive fa riferimento alle diapositive scaricabili da e-learning

Concludo l'argomento delle poderose lezioni del prof. Cangiano con un sommario sull'uso e sul campo di applicazione dell'ECG, su quello che è l'utilità dell'ECG che offre:

1) informazioni sull'**orientamento anatomico**

2) calcolo del **vettore medio** del **complesso ventricolare** misurato attraverso le proiezioni e le derivazioni: esso dà un'idea dell'orientamento anatomico che dipende anche dalla tipologia dei soggetti (corti, tozzi, longilinei), i quali avranno un cuore "deviato"a dx o a sin, rispetto alla media .

Quindi insieme alla parità di dimensioni del cuore, l'**orientamento dell'apice** dà l'idea della posizione ed inoltre la **deviazione dell'asse** può essere anche legata ad una **ipertrofia (**aumento di dimensioni del ventricolo sinistro – deviazione a sinistra o del ventricolo destro- deviazione a destra). Oltre alle dimensioni anatomiche, anche le dimensioni relative sono l'espressione di un adattamento del muscolo ventricolare ad una condizione normale.

==>Es: l'ipertofia del v.sx, compensa un aumento duraturo di post-carico (dimensioni relative in base ad adattamenti, non solo come variante anatomica)

==>Es: disturbi del ritmo e della conduzione , si è visto nel **blocco di branca A-V,** 2) nella **fibrillazione atriale.**

Quindi l'**ECG** dà informazioni su:

- **ritmo normale**
- **disturbi del ritmo**
- **conduzione.**

N.B: **Ritmo** si intende **sinusale o non sinusale.**

Si è visto nel dettaglio spiegando la ricostruzione elettrica del cuore, cosa ci sta sotto a quello slivellamento (specie di "finestra elettrica") che fa vedere la **Q**di **necrosi;** tale argomento troverà un'ampia applicazione nei corsi successivi quando si parlerà di **ischemia cronica o acuta (INFARTO) del miocardio,** dove saranno applicati questi esempi e concetti visti sulla utilizzazione dell'ECG.

CHIMICA CLINICA in patologia cardiaca

Oltre che sull'analisi dell'**ECG,** la diagnosi di patologia cardiaca si basa anche sulla **chimica clinica** (= analisi del sangue con il monitoraggio di determinati enzimi).

Oggi viene dosata una proteina la cui variazione nel plasma è indicativa di danno miocardio**,** la **troponina** : l'**aumento** della **troponina** (migliaia di volte rispetto al v.n) viene considerato come un indice più attendibile di **danno acuto del miocardio.**

(Un tempo si misuravano le variazioni di concentrazione della LDH e della CPK)

In generale nel plasma si può dosare la concentrazione alterata degli **elettroliti**, metodica più veloce da eseguirsi per arrivare alla diagnosi; tuttavia l'**ECG,** essendo l'espressione della **depolarizzazione e ripolarizzazione** di un tessuto che produce molta elettricità, con poli di registrazioni da fuori, è un mezzo per dare un'idea immediata (come del resto le analisi del sangue che misurano anche le variazioni di concentrazione di K, Na, Ca).

EFFETTO DEI FARMACI in patologia cardiaca

Dal 1500 fino a poco tempo fa' i farmaci più comuni (quasi gli unici usati) derivavano dagli estratti dalla **digitale** e dal **mughetto**, ma davano effetti collaterali e perciò oggi non si usano più. I digitalici (ad azione inotropa) agiscono sulla **pompa Na- K** di **membrana (**e non solo sulla cellula cardiaca): essi hanno effetto potente ma anche potenzialmente tossico e per questo oggi si usano meno, avendo trovato la Farmacologia altri tipi di farmaci che agiscono ad altri livelli sulla **attività cardiaca.**

Tali farmaci agiscono su due tipi di recettori:

1. **recettori dei canali del calcio,** su cui agiscono i **calcio antagonisti** come la **diidropiridina**
2. **beta adrenergici**, su cui agiscono i **beta bloccanti** (farmaci che si usano molto di più) attivi sul cuore.

CONCLUDENDO:

1) la collocazione logica dell'**ECG,** quando si finisce di parlare di **ciclo cardiaco**, è nel passaggio e nel controllo della **gittata cardiaca;**

2) l'**attività elettrica** segue l'**attività meccanica:** questo accoppiamento espressivo della attivazione e diffusione dell'attivazione elettrica, rende possibile un quadro del tutto normale dell'attività elettrica del cuore che presenti tuttavia gravi problemi dell'attività meccanica. Ad esempio una **cardiomiopatia dilatativa** per vari motivi diventa incompatibile con l'attività cardiaca (dall'applicazione della **legge di Laplace**) con un ventricolo dilatato, tuttavia fino allo **scompenso cardiaco** si accompagna ad un **ECG normale**. È quindi importante tener presente che l'**attività elettrica e meccanica** sono 2 aspetti che da un lato sono separati e dall'altro consecutivi nel tempo;

Chiuso l'argomento.

CIRCOLI DISTRETTUALI D'ORGANO (*vedi slide "circoli distrettuali: circolazione cutanea").*

CIRCOLAZIONE CUTANEA (*diap.47***)**

Ci sono dei plessi arteriolari e venulari che si formano a 2 livelli:

1) nel **derma più profondo;**

2) nel **derma più superficiale.**

Dal **derma più superficiale,** spingono verso la profondità dell'**epidermide;** le anse capillari sono più o meno concentrate in zone diverse della cute.

FLUSSO SANGUIGNO AI DIVERSI ORGANI E APPARATI IN CONDIZIONI DI RIPOSO(*diap. 48***)**

Tornando al quadro generale, è un flusso che eccede in proporzioni percentuali: il peso (rapportato al tegumento) è del 3 %.

Anche il rene ha un flusso che non è solo legato al suo metabolismo ma anche al nutrimento; così anche nella cute esiste una proporzione di nutrimento, che va sia al derma che allo strato corneo in misura limitata.

Quindi la maggior parte del flusso che arriva alla cute serve per il **controllo termico** ovvero alla maggiore o minore dissipazione di calore rispetto alla sua produzione.

Il controllo del **microcircolo del derma** è di tipo prevalentemente nervoso, e si esercita su punti strategiciin quanto la muscolatura liscia si trova a livello delle **anastomosi artero-venose** (punti strategici perché se si chiudono impediscono l'accesso del sangue, mentre quando sono pervie e dilatate permettono la per fusione del derma).

Lo stimolo ovvio ed efficace per determinare una vasocostrizione o una vasodilatazione a livello delle anastomosi artero-venose, è la **temperatura** quindi si avrà:

1) **vasocostrizione da freddo**: dopo una forte vasocostrizione c'è una accentuata risposta compensatoria che è quella che si chiama "**iperemia reattiva".**

2) **vasodilatazione da caldo. (**si può arrivare fino a 3-5 litri al **minuto contemporaneamente ad una aumentata gittata cardiaca**). L'aumento della temperatura non è solo esterno ma è un aumento della temperatura corporea legata ad una richiesta metabolica come ad es. l'esercizio fisico, altrimenti i 5 litri non sarebbero compatibili con il flusso di riposo: i 5 litri che vanno alla cute priverebbero organi quali il rene e il cervello.

Da un **flusso di riposo** pari a **500 ml** si può arrivare ai **5000 ml** (aumento del 10 percento rispetto al flusso di riposo) *(diap. 49).*

L'innervazione è utilizzata in modo che **oltre alla risposta locale ci sia anche una risposta riflessa.**

==>Esempio di una **mano immersa in acqua fredda** che porta ad una vasocostrizione del letto cutaneo: informazione afferente che si traduce a livello centrale in una scarica simpatica che causa una vasocostrizione nella mano). Quindi la risposta locale è anche una risposta riflessa.

==>Un altro esempio è la situazione del **viso arrossato** (risposte locali del muscolo liscio oltre a quelle spiegate dal simpatico in situazioni di estremo freddo, in particolare nei bambini).

==>Nel caso delle **ghiandole salivari** il vago produce un aumento di secrezione e poi un aumento di flusso. Una situazione simile vale anche per le **ghiandole sudoripare** inserite nel tegumento, in cui sembra ci siano delle terminazioni dell'ortosimpatico che liberano acetilcolina, causano vasodilatazione ed in questo modo aumenta l' attività delle ghiandole stesse (analogamente alle ghiandole salivari).

Durante l'attività secretoria c'è anche la liberazione di **bradichinina** che causa una dilatazione analoga a quella delle ghiandole salivari (aumento di flusso e di secrezione).

In più sono stati individuate anche nella **cute** delle terminazioni che liberano **NO** (ossido nitrico), dette terminazioni **noradrenergiche.**

Quadro riassuntivo semplificato*(diap 50-51)*

- **Cuore:** nel flusso coronario prevalgono fattori metabolici locali
- **Muscolo scheletrico:** c'è un ruolo minore dell'adrenalina sui recettori beta 2.
- **Tratto GI:** a riposo è importante l'ortosimpatico ma durante l'attività digestiva sono importanti i fattori locali (i prodotti stessi della digestione sono regolatori).
- **Rene:** autoregolazione del flusso.
- **Cervello:** autoregolazione del flusso.
- **Cute:** controllo soprattutto ortosimpatico.
- **Polmone:** circolo locale (rappresenta il 100 per cento della gittata cardiaca).C'è un paradosso: mentre fin dall'inizio del controllo delle arteriole, la quantità di ossigeno è uno stimolo potente per il controllo arteriolare, nel senso che quando diminuisce l'ossigeno (**ipossia)** c'è dilatazione con un chiaro significato compensatorioe ciòporta alla vasocostrizione delle arteriole polmonari.

N.B: si tratta dell'unico caso in cui c'è una risposta locale e spesso anche una risposta di tutto il circolo polmonare ad una variazione di concentrazione di ossigeno che riguarda invece solo una parte del polmone e questo crea problemi = **vasocostrizione polmonare ipossica.**

(Da tener presente che questo è esattamente l'opposto di quello che accade nei vari distretti e settori del circolo sistemico)

CIRCOLO CAPILLARE E VENOSO

PRESSIONI NEL SISTEMA VASCOLARE *(diap. 2)*

In tale distretto l'aspetto pulsatorio viene meno (già all'inizio dei capillari si è ridotta a zero l'attività pulsatoria) e c'è una ulteriore perdita di pressione dovuta alle resistenze capillari però non è enorme rispetto alla caduta che c'è nel passaggio tra le arteriole.

Si tratta del livello in cui alla fine avviene il processo più importante per cui si è formato il sistema cardio- circolatorio del grande e piccolo circolo: il cuore spinge il sangue, il sangue esercita una certa pressione e vince certe resistenze per poter arrivare ai **capillari** dove avvengono gli **scambi:** quelli dei **gas** per il **piccolo circolo** e quelli **nutritivi** per il **grande circolo.**

Bisogna ben inquadrare che questi processi del grande e piccolo circoloavvengono in modo distinto per realizzare i 2 processi di scambio che sono:

1) **processi diffusivi**: non richiedono una "spinta"(anche in un lago fermo ci sarebbe diffusione) e non richiedono un gradiente osmotico.

2) **processi di flusso massivo (**processo che rispetto alla semplice diffusione è quello che avviene in virtù di una forza esterna , ovvero una spinta come può essere quella legata alla pressione osmotica o alla pressione idrostaticaimpresse ai liquidi circolanti e alla attività cardiaca stessa).Essosposta sostanze che sono condizionate da membrane che non hanno una permeabilità completa (semipermeabili)

La **diffusione** avviene anche a cuore fermo, anche attraverso le membrane completamente permeabili; invece esiste il **flusso massivo** dei capillari per il fatto che c'è una pressione impartita dal cuore e perché l'endotelio capillare non è liberamente permeabile.

DISTRIBUZIONE DEL SANGUE NELLE VARIE SEZIONI DEL CIRCOLO *(diap. 3)*

Tutto questo è realizzato da un volume/percentuale molto piccola del sangue circolante. In questa enorme quantità di capillari (**40.000** km in ciascun individuo), non tutto si verifica per diffusione (poichè richiede tempo). I capillari distano **300-400** micron e formano una rete fittissima di piccolissimi vasi con un calibro di **4-6** micron. Perciò un G.R strisciando arriva ai capillari, si appiattisce e così facendo "spreme" meglio l' ossigeno che contiene.

Si stima che i capillari insieme alle arteriole contengano momento per momento (a "circolo fermo") il **7** per cento del volume circolante e il volume nei capillari e nelle arteriole rappresenta **meno del 10 per cento**. In questi quantitativi passano ogni momento **5 litri** di sangue , questo significa che nelle vene c'è una quantità media di sangue attraverso la quale passano ogni minuto 5 litri di sangue (come i 5 litri di sangue passano attraverso il quantitativo più piccolo delle arteriole e dei capillari).

Il **flusso** per definizione **passa da ogni sezione del circolo.**

IL MICROCIRCOLO *(diap. 4).*

Il rivestimento di muscolo liscio scompare a livello dell'arteriola e riprende con la venula. Ci sono degli **shunts** (by-pass) ovvero delle scorciatoie tra arteriola e venula, le **metarteriole,** che possono essere chiusa a monte, oppure anche di lato dove si dipartono i capillari veri e propri. Perciò il flusso capillare può essere regolato all'inizio delle metarteriole o tra metarteriola e capillari che si dipartono ai lati.

In questa rappresentazione *(diap.4)*, che non vale per tutti i circoli capillari, si vede il circolo capillare studiato nel mesentere di gatto. Questo però non avviene dappertutto: l'alternativa a questa diapositiva è lo sfioccamentodella arteriola che si divide in diversi capillari. Questo schema è una raffinatezza del microcircolo ma non rappresenta l'unica possibilità.

(diap. 5)

Il **capillare** ha la parete formata da un singolo strato di **cellule endoteliali** (nella diapositiva è visto in sezione trasversale e sono illustrati i possibili tramiti e vie di passaggio per i nutrienti e metabolici che passano attraverso l'endotelio capillare). Ci sono dei **canali transmembrana** che originano, nell'ambito di una singola cellula endoteliale, dalla fusione di vescicole all'interno e all'esterno e ci sono delle **fessure intercellulari** (cioè delle discontinuità tra cellula e cellula). Inoltre in certi capillari ci sono anche delle **vescicole di esocitosi** (in quantità minore).

Quindi le **sostanze** passano:

1) **attraverso la cellula tramite pori o canali intracellulari;**

2) **tra cellula e cellula fessure** tra **cellula e cellula.**

CLASSIFICAZIONE DEI VARI TIPI DI ENDOTELIO *(diap.6)*

Sono rappresentati diversi gradi di complessità tra le **cellule** e la presenza di **canali intracellulari.** Si può parlare di:

1) **Endotelio continuo:** presenta **canali** formati da vescicole **e fessure**. Si trova nella **cute, muscolo, polmone.**

2) **Endotelio fenestrato:** endotelio con **fenestrature più piccole**, **angolate. S**i trova nell'**intestino e nel rene,** in cui la presenza di punti di passaggio e di finestrelle è molto diffusa e regolata. Ad esempio nel **glomerulo renale,** queste piccole discontinuità dell'endotelio sono normalmente chiuse dalla presenza dei **pedicelli** dei **podociti (**ovvero ramificazioni molto piccole di queste cellule), che si trovano all'interno della **capsula di Bowman** e all'esterno dell'**endotelio capillare.**

3) **Endotelio discontinuo:** ci sono degli organi che hanno bisogno di un accesso molto **largo** dal circolo perché producono grosse proteine o g.r . Si trova nel **fegato, midollo osseo, ipofisi anteriore (**dove vengono prodotti ormoni molto grandi).

4) **ENDOTELIO A GIUNZIONI STRETTE**: tipico del **sistema nervoso,** dove c'è un controllo molto stretto e rigido da parte della barriera ematoencefalica; ciò significa che i **capillari** sono **poco permeabili** sia verso il **parenchima cerebrale** che verso il **liquor.** L'endotelio ha un ruolo importante. Es: la **glia** nel **SNC**, gli **astrociti** che (come i podociti nella capsula di Bowman)aggiungono un livello di controllo alla permeabilità di questo endotelio a giunzioni strette.

RESISTENZA DEI CAPILLARI*(diap. 7)*

La resistenza dei capillari è elevata (legge di Laplace) a causa del loro piccolo raggio; tuttavia i capillari sono tantissimi e hanno una disposizione in parallelo rispetto alle arteriole (questo principio per le resistenze idrauliche si è visto anche per le resistenze elettriche).

Come si vede schematicamente nel disegno,"**la resistenza dei capillari è elevata per il loro piccolo raggio, ma resistenze in parallelo si sommano secondo il proprio inverso, quindi il contributo a RPT è ridotto".**

Un altro aspetto importante è quello che nei **capillari,** la pressione del sangue arriva già ridotta dal passaggio attraverso le **arteriole** (30-60 mmHg). Se questo viene analizzato in termini di Legge di Laplace, è <u>cruciale</u> il rapporto tra il contributo del <u>raggio</u> in rapporto alla <u>pressione</u> (come si diceva a proposito della fase sistolica dove a parità di pressione la stessa aumenta perché il raggio diminuisce).

Il valore di T nel cuore, rappresenta la forza (cioè la tensione che la parete genera). Nei **capillari** non siamo in presenza di una struttura contrattile, e **T** è la **tensione** che la **parete** subisce da parte del **sangue** che contiene al suo interno. Quindi la tensione **T** che tenderebbe a fendere la parete, si riduce notevolmente poiché moltiplicando la pressione per il raggio di 2-3 micron (pressione che è circa un terzo della max arteriosa e circa la metà della pressione media) in realtà è piccola (30-40 mmHg).

Perciò la **tensione T che tende a fendere la parete è 12.000 volte più alta in aorta che nei capillari (c**onsiderando che la pressione media dell'aorta è solo circa il doppio ma il diametro dell'aorta è di 2,5 cm).

La **velocità del flusso** di **sangue** che avanza nei **capillari**, si **riduce** moltissimo perché in generale la **velocità** varia in **proporzione inversa alla sezione trasversale totale:** l'enorme moltiplicazione dei vasi **capillari** con **calibro piccolissimo** fa sì che la **sezione traversa totale aumenti nei capillari rispetto alle arteriole** (come era già aumentato nelle arteriole rispetto alle arterie).

TOTAL CROSS –SECTIONAL AREA/ FLOW VELOCITY *(diap.8)*

In una dimostrazione intuitiva viene rappresentato un **flusso a monte** ed un **flusso a valle** (qui rappresentato da un movimento di pallini azzurri che somigliano ai G.R, i quali per passare nel lume del capillare medio che ha un diametro più piccolo di quello del G.R, si deve appiattire).

Le sferette azzurre nella diap nel segmento a monte, percorrono in una unità di tempo una certa distanza, mentre nel segmento a valle il condotto si dirama in una serie di condottini più piccoli, la somma delle cui sezioni è maggiore della sezione del condotto più grande.

Nel condotto più grande passano 6 pallini nell'unità di tempo, mentre a valle ci sono 6 condottini che lasciano passare ciascuno 1 pallino. Questo vuol dire che supponendo un flusso costante nel tempo, 6 pallini percorrono una certa distanza a monte e questi 6 pallini devono anche uscire a valle.

Questo comporta che la **distanza percorsa a monte sia molto maggiore di quella percorsa a valle**. *(vedi la fisica dei fluidi, ndr)*

SYSTEMIC CIRCOLATION *(diap. 9)*

A partire dall'**aorta** che ha **2 cm** di diametro (corrispondenti a **6,28** di superficie) andando verso i **capillari** con un aumento notevole della superficie, si arriva ad una **sezione intorno ai 3000centimetri quadrati; poi le superfici tornano a ridursi (la somma delle due vene cave è un po' di più di quella dell'aorta, ovvero siamo nell'ordine di una decina di centimetri** quadrati.

Lo stesso avviene per il **flusso:** c'è una **perdita di energia** che va di pari passo con la **perdita** di **pressione** nel **ritorno venoso;** però per quanto riguarda l'aspetto della **velocità** che consegue direttamente alla **variazione di calibro,** c'è una **riaccelerazione** (cioè la **velocità** che parte dai **30 cm/sec in aorta,** arriva a **250-300 micron/ sec nel circolo capillare** quindi ci sono **1000volte di menodi velocità**), poi inizia il **ritorno** verso le **vene** ma non si arriva alla velocità di partenza in aorta. Il **rallentamento facilita gli scambi** nel senso che se il **sangue** ha il tempo di **scorrere lentamente i processi diffusivi avvengono meglio**.

PROCESSI DI TRANSITO DI SOSTANZE ATTRAVERSO I CAPILLARI: DIFFUSIONE E FLUSSO MASSIVO*(diap. 10)*

1. In termini quantitativi la **diffusione** è il processo più **importante.** Attraverso le misurazioni si giunge alla conclusione che la **diffusione** corrisponde ad un **transito di acqua** con **soluti** (**soluzioni**), pari a **300ml/min/100g tessuto**.

Trattandosi di una **diffusione,** la soluzione esce dai capillari contenendo certe sostanze, rientra nei capillari contenendone altre.

Le sostanze che escono vengono assorbite dalle cellule e si crea così continuamente un **gradiente** che mantiene la **diffusione.**

Ricordiamo che la diffusione procede dalle grandi concentrazioni alle piccole per quanto riguarda i nutrienti e viceversa dalle piccole alle grandi concentrazioni per i cataboliti del metabolismo**.**

Il flusso per diffusione (ad esempio per il glucosio) è limitato da:

a) Tempo

b) superficie di scambio

c) solubilità

d) temperatura.

2. Il **flusso massivo** corrisponde ad un quantitativo estremamente minore pari a **0,06 ml/min/100g** (meno di un millesimo, sarebbe **3-5000**di meno)

Quello che più ci interessa è il **flusso massivo,** poiché essoche dà luogo a certe patologie (non ci sono malattie legate alla diffusione, perché sarebbero così gravi che l'uomo non potrebbe vivere).

TRASPORTO LIMITATO DAL FLUSSO*(diap.11)*

Nella diffusione lo spostamento di una sostanza dipende solo da quanto sangue arriva, cioè dipende dal flusso ed è condizionato a parità di flusso capillare dalla distanza dai capillari. Invece un'altra sostanza può essere limitata nel suo spostamento dalla solubilità.

Quindi il "**trasporto"** tra **capillari e liquido interstiziale è limitato dal flusso; il "trasporto tra liquido interstiziale e capillari è limitato dal processo di diffusione.**

FLUSSO MASSIVO *(diap. 12)*

Il flusso massivo dipende **da forze** come quella idrostatica (data dalla mutazione di pressione del cuore), o quella data dalle sostanze contenute: queste forze sono chiamate **forze di Starling.**

Attenzione: non confondere la legge di Starling(esprime il controllo della forza cardiaca- meccanismo di pre-carico, post-carico, forza dal volume telediastolico), con le forze di Starlingchegovernano il flusso massivo capillare.

Il flusso massivo di una soluzione mista di acqua e molecole, dipende dai **gradienti di pressione transcapillare** che sono:

I. **pressione idrostatica (P)**

II. **pressione oncotica o colloido-osmotica (pi greco)** che rappresenta una quella quota di pressione osmotica dovuta a sostanze di tipo colloidalecioè delle **proteine** nella **soluzione plasmatica** (le proteine corrispondono ad una quota molto piccola dei soluti).

La **pressione osmotica** è **proporzionale al numero di particelle in soluzione** tanto che le sostanze dissociate **(**come ad esempio NaCl si dissocia in Na+ e Cl-), avranno una pressione osmotica doppia rispetto ad una sostanza equimolare non dissociata.

Siccome i **cristalloidi** (essenzialmente l'Na+**)** possono liberamente attraversare il capillare, non così avviene attraverso la membrana cellulare (Na+ va visto nel suo ruolo di generazione e variazione di un potenziale soprattutto quando si parla di variazioni di potenziale, pompa Na più- K più, importante per mantenere le concentrazioni, ecc.).

Quindi: la maggioranza dei **soluti** attraverso i capillari passa liberamente e la quota di **pressione osmotica** nei **capillari** è minima rispetto alla **pressione osmotica totale** del **plasma** e dell'**interstizio** (noi la misuriamo attraverso la membrana impermeabile ai cristalloidi ed in particolare al Na).

La **pressione osmotica totale del plasma** è di **6000mm di Hg** *(diap.12),* (corrispondenti a **300mOsm**), ma a livello dei **capillari** agisce **solo la quota dipendente dalle proteine che non possono uscirne (pressione oncotica o colloido-osmotica) pari solo a circa 30mm Hg** (corrispondente a **1,5mOsm**): ciò significa che tutti i colloidi disciolti nel plasma nell'insieme formano **1,5 mOsm** e le altre **298,5 mOsm** sono dovute agli **ioni** ed altre **piccole sostanze.**

(Attenzione qui si parla di capillare medio poiché a livello di capillare fenestrato – fegato, m.osseo, ipofisi -- le proteine escono!).

La **pressione osmotica** è proporzionale alla differenza tra:

1) **concentrazione interna**

2) **concentrazione esterna** rispetto a qualsiasi membrana semipermeabile.

Pressione osmotica indicata con **pi greco = sigma per RT (Ci –Ce)**.

In proporzione alle **costanti** che sono

1) **temperatura assoluta T**

2) **costante di Faraday F**

3) **sigma=coefficiente di riflessione,** ovvero definisce l'ostacolo all'uscita dal capillare; ciò vuol dire che una sostanza che non passa avrà il valore di sigma=1, mentre una sostanza che passa completamente avrà il valore di sigma=0 (permeabilità massima). Quindi sigma misura "quanto" passa la sostanza.

CONTINUAZIONE DEL FLUSSO MASSIVO *(diap. 13).*

Fig. A

Le due **forze (idrostatica** ed **oncotica)** hanno un verso di applicazione opposta .

1) **Pressione idrostatica:** spinge sulle **pareti** dell'**endotelio dei capillari**

2) Pressione oncotica: forza dovuta alla **concentrazione** delle **proteine plasmatiche,** impedisce la controuscita dei liquidi (anzi attira acqua da fuori).

Questo è il motivo per cui osservando la diap le **frecce** vanno in **senso inverso:**

1)pressione idrostatica: spinge dall'**interno** all'**esterno**

2) pressione oncotica spinge dall'**esterno** verso l'**interno.**

Perché nel **capillare medio,** rispetto a quello **renale,** le **forze esterne** contano di meno? Si deve pensare che c'è anche una pressione idrostatica esterna che è però insignificante nel capillare medio (si parla di pressioni che sono la differenza netta con quella atmosferica presente nell'interstizio). In ogni caso l'**interstizio** è facilmente **espansibile,** ovvero si possono produrre facilmente dei stravasi nell'interstizio che si chiamano **edemi**. Si assume che l'interstizio abbia una **pressione** uguale a **zero,** inoltre contiene pochissime proteine ed esercita una forza opposta rispetto a quella interna al capillare (forza osmotica che attira acqua al capillare e che quindi va nella direzione della forza idrostatica interna).

Di fatto si può dire che le **forze di Starling** sono due (sia all'**interno** che all'**esterno**) oppure quattro e precisamente:

1) **pressione idrostatica nei capillari** (agisce all'**interno)**

2) **pressione idrostatica dell'interstizio**

3) **pressione colloido-osmotica dei capillari**

4) **pressione colloido-osmotica dell'interstizio.**

Fig.B (Viene illustrato un capillare medio e i valori riguardano le pressioni idrostatica e capillare.)

Nei **capillari renali,** la **pressione idrostatica** ha un valore tipico di **60 mmHg** mentre il valore nel **capillare medio** è di 35mmHg con 28 di pressione collido-osmotica. Questo significa che all'**inizio** dei **capillari** abbiamo una **forza interna** che spinge pari a **35mmHg,** ed una **forza esterna** che **attira** pari a **28 mmHg**, con una **pressione idrostatica** uguale a **zero** ed una **pressione oncotica** dovuta alle **proteine** che sarà pari a **3 mm Hg.**

Ciò vuol dire che la **pressione netta** di **filtrazione del capillare medio** che favorisce il passaggio dall'interno all'esterno, cioè una filtrazione di liquido (assumendo la pressione all'inizio dal lato arteriolare) sarà di (35-0) -(28-3) **=10 mmHg.**

Dal lato **venulare** il valore di **15 mmHg** implica che all'estremo venoso del capillareci sia una dissipazione di **pressione** dovuta alle resistenze capillari.

Questo valore va confrontato con quello di **28 mmHg,** poiché la permeabilità media del capillare è tale che il **volume di liquido filtrato** è piuttosto **piccolo** e non cambia apprezzabilmente la **concentrazione delle proteine,** altrimenti ci dovremmo aspettare un valore della **concentrazione della pressione oncotica (**cioè delle **proteine)** che aumenta.

Quindi rimane il valore di **28mmHg** e dato che le **resistenze** rimangono **uguali** (poiché l'interstizio è molto espansibile e le proteine non escono), così il risultato dell'equazione ha un valore uguale e opposto :

- **(35-0)- (28-3)= 10mmHg lato arterioso (filtrazione)**
- **(15- 0) – (28-3)= -10 mmHg lato venoso (assorbimento).**

Quindi la **filtrazione** ed il **riassorbimento** rappresentano dei passaggi di **liquido con i soluti** rispettivamente dai **capillari all'esterno** e dall'**esterno ai capillari:** sono processi **identici ma opposti** e nell'individuo, nell'arco delle **24 h,** i **capillari** devono **filtrare e riassorbire** la **stessa quantita di liquido.**

Punto chiave: gradiente di pressione idrostatica a parità di pressione osmotica.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 4/12/2012

04-12-12

Lezione di Fisiologia I e Biofisica

Prof. Giancarlo Tassinari

Sbobinatore: Anesi Selena

Revisore: Ekinde Sean

FLUSSO TRANSCAPILLARE: ASSORBIMENTO E FILTRAZIONE

Le forze di Starling, la pressione idrostatica e la pressione oncotica agiscono ai 2 lati del capillare determinando un flusso massivo di acqua e di piccole molecole. Il verso del flusso varia dall'esterno all'interno o dall'interno all'esterno in base alla **pressione netta** (che è la differenza fra la somma algebrica delle pressioni idrostatiche interna-esterna e delle pressioni osmotiche/oncotiche esterna-interna).

Tutte le volte che la pressione netta è positiva si ha **filtrazione**, tutte le volte che la pressione netta è negativa si ha **assorbimento** (di quello che è stato appena filtrato dal capillare quindi è un riassorbimento). Questo concetto è riassunto schematicamente nelle slide: "capillari e vene".

E' possibile tracciare la linea che mediamente corrisponde alla differenza delle pressioni oncotiche (questa linea è costante – 25 mmHg -perché la quantità netta che filtra non è sufficiente a far variare apprezzabilmente la concentrazione degli agenti della pressione oncotica che sono le proteine. In altre parole la quantità di proteine presenti nel sangue è costante).

La linea della pressione idrostatica invece scende rispetto a quella della pressione oncotica e la incrocia. Tutti i valori superiori all'incrocio corrispondono ad una filtrazione, mentre tutti i valori inferiori corrispondono ad un assorbimento (riassorbimento).

Se assumiamo con buona approssimazione che 25 mmHg sia la soglia tra filtrazione e riassorbimento, quello che deve variare è la linea di discesa della pressione idrostatica nell'ambito del capillare. Quest'ultima è in correlazione con **il calibro dell'arteriola (di conseguenza con la pressione arteriolare): questa determina se ci sarà e quanto maggiore o minore sarà la filtrazione rispetto al riassorbimento**. Localmente per distretti diversi, la proporzione fra filtrazione e riassorbimento dipende dallo **stato di dilatazione o costrizione delle arteriole**. Se l'arteriola è dilatata la pressione idrostatica sarà alta e rimarrà fino alla fine più alta di 25, quindi ci sarà solo filtrazione senza riassorbimento. All'estremo opposto l'arteriola è vasocostretta e può presentarsi un caso in cui la pressione idrostatica è inferiore a 25 fin dall'inizio del capillare, quindi in tutto il corso del capillare si avrà assorbimento (non riassorbimento, ma assorbimento di soluti dal plasma, che sono filtrati da altri capillari).

Non avendo muscolo liscio il capillare subisce le conseguenze dello stato pressorio dell'arteriola a monte.

Esistono capillari nell'organismo che hanno solo attività di filtrazione (quelli del **glomerulo renale**), infatti all'inizio del circolo capillare glomerulare la pressione è elevata. Ciò non significa che nel rene non c'è riassorbimento, infatti il 99,5% dell'acqua filtrata dal glomerulo viene riassorbita **a livello del tubulo**, questo grazie alla progressiva riduzione della pressione idrostatica dei capillari pertubulari e grazie ai processi attivi di riassorbimento del sodio.

In altri letti capillari c'è solo riassorbimento (polmone), perché la pressione del piccolo circolo è talmente bassa che già a livello arteriolare siamo ad un livello inferiore a 25 mmHg che "risucchiano" grazie all'attività oncotica delle proteine.

Le **funzioni di filtrazione e assorbimento non sono equamente presenti in tutti i letti capillari nello stesso momento**, ma **dipendono dalla pressione vigente all'inizio del capillare**. Questa pressione varia a seconda della vasodilatazione o della vasocostrizione (capillare medio), mentre in certi distretti è sempre alta (distretto renale), in altri è sempre bassa (distretto polmonare). Nei capillari medi c'è uno stato di transizione tra filtrazione e riassorbimento: il punto da prendere in considerazione è il passaggio da uno stato all'altro (cioè dove avviene l'incrocio fra le due linee se facciamo riferimento allo schema precedente, in cui si assume che il passaggio sia a metà). In realtà il passaggio non è sempre a metà. *(A questo punto ha abbozzato una domanda – poi rimasta irrisolta - che credo fosse "nella media dei capillari possiamo definire dove avviene il passaggio fra i due stati?")*

Per rispondere a questa domanda bisogna fare una premessa:

Uno degli aspetti dell'omeostasi riguarda la distribuzione dei liquidi nei compartimenti dell'organismo (nell'individuo in buona salute la quantità dei liquidi che filtrano nelle 24h è uguale alla quantità dei liquidi che vengono riassorbiti nello stesso periodo di tempo. Altrimenti si va incontro a patologie del flusso massivo – EDEMI).

Il rene è un caso a parte: si producono 180L di filtrato glomerulare (preurina), ma si eliminano un paio di litri di urina (circa 1%).

Nel resto dell'organismo nelle 24h la quantità dei liquidi filtrati assorbiti e filtrati dai capillari **NON è la stessa,** per un motivo anatomico che è la presenza del **circolo linfatico**.

I capillari linfatici iniziano a fondo cieco e poi continuano in vasi via via crescenti che passano per linfonodi. Si stima che durante la giornata il **volume filtrato sia circa 20 L**, mentre quello **riassorbito** sia circa di **17 L**. (valori indicativi, estremamente più piccoli rispetto ai valori del glomerulo renale).

La **differenza fra i due volumi (3L) passa attraverso il flusso linfatico e torna al circolo venoso** per mezzo del **dotto toracico** che sbocca nella succlavia di sx (torna quindi al cuore destro per mezzo della VCS).

Il bilancio totale dei liquidi nelle 24 h è zero. Se il bilancio è attivo (cioè quello che ritorna è meno di quello che esce) si crea un accumulo di liquidi (ultrafiltrati del plasma) al di fuori dei vasi (nell'interstizio) che prende il nome di EDEMA.

CAUSE DI EDEMA

Le possibili cause di edema sono a questo punto facilmente individuabili perché coinvolgono forze idrostatiche, osmotiche e di riassorbimento linfatico. (Il linfatico viaggia indirettamente grazie alla spinta cardiaca, la linfa torna verso il cuore per mezzo del dotto toracico, sempre grazie a gradiente pressori favorevoli di cui è responsabile il cuore, oltre che per l'aiuto derivante dalla contrazione muscolare)

Possiamo valutare lo sbilanciamento di questi reagenti (pressione idrostatica e pressione osmotica): in generale una fuoriuscita ed un ristagno di liquido potrà essere ascritto ad un aumento di pressione idrostatica o ad una riduzione di pressione oncotica (che trattiene il liquido all'interno).

ES. Differenza di pressione a seconda della posizione

- ORTOSTATISMO (stazione eretta)
- CLINOSTATISMO (stare sdraiati)

C'è una grossa differenza dovuta alla gravità che grava sulla colonna liquida al di sotto e al di sopra del cuore. Se si sta in piedi tanto senza muovere un po' le gambe la colonna liquida pesa tanto che il gradiente idrostatico aumenta e si possono creare edemi (gambe gonfie anche in soggetti sani).

In condizioni patologiche (insufficienza cardiaca) e in posizione ortostatica ci sarà un ristagno di sangue, soprattutto quello che torna con la VCI, su cui grava la pressione atmosferica. A maggiore ragione se è presente un'occlusione venosa (a valle ci sarà un accumulo di sangue con aumento della pressione idrostatica). Un caso particolare è l'ipertensione portale, dovuta ad un ostacolo dove la porta si capillarizza (cirrosi epatica ad esempio o altre alterazioni che danneggiano il lobulo epatico) che determinano stasi venosa e versamenti liquidi, che possono riguardare anche cavità preformate (detto ascite se riguarda la cavità peritoneale).

Un'altra causa è la riduzione del gradiente osmotico (cioè quando ci sono poche proteine), fatto che può essere conseguenza di:

- Scarsa produzione di proteine (insufficienza epatica)
- Eccessiva eliminazione di proteine a causa di
  - Glomerulonefriti (normalmente il glomerulo renale è impermeabile alle proteine)
  - Casi socialmente rilevanti, come la malnutrizione
  - Aumento di permeabilità vasale a livello dei capillari (ad esempio in seguito ad un'infiammazione: il capillare perde la sua struttura al punto da far passare molecole che normalmente non passerebbero)

L'ultima causa di edema riguarda l'ostruzione di vasi linfatici o la rimozione di questi (per evitare ad esempio il diffondersi di masse tumorali).

Pur essendo poco rilevante dal punto di vista degli scambi, il flusso massivo è importante per la patologia.

In condizioni di ortostatismo la colonna di sangue che grava sulle vene e sulle arterie, non costituisce un problema per il flusso. Il flusso infatti dipende dalla spinta generata dal cuore in termini di differenza di pressione tra arterie e vene. La colonna di sangue in posizione ortostatica aumenta la pressione idrostatica indipendente dall'azione del cuore. **La pressione idrostatica aumenta di 1mmHg ogni 13,6 mm di altezza (o di acqua) al di sopra del cuore, mentre diminuisce di 1mmHg per ogni 13,6mm al di sotto del cuore (il mercurio ha una densità pari a 13,6 volte quella dell'acqua)**. Nel seno sagittale la pressione è circa -10mmHg, mentre a livello della caviglia è di circa +90mmHg (corrisponde a circa 1,2 metri di distanza dal cuore) rispetto a quella atmosferica.

FATTORI CHE FACILITANO IL RITORNO VENOSO

In stazione eretta c'è un'accentuazione del gradiente idrostatico nelle vene, questa non ostacola il flusso, ma influisce molto sulla filtrazione (aumenta) se non intervengono fattori che influenzano positivamente il ritorno venoso:

le vene sono un sistema di conduzione centripeta e sono un distretto di riserva di volume – distretto capacitativo- (mentre le arterie sono un sistema di riserva di pressione). Nelle vene c'è quasi 2/3 di tutto il volume del sangue momento per momento e questo fa si che possano essere considerate un serbatoio per il sangue. Quest'ultimo può essere richiamato verso il cuore e innescare il meccanismo di Starling (aumento del precarico).

Questa "spremitura" delle vene ha varie e semplici cause (*classica domanda d'esame*):

- **Gradiente idrostatico**: pressione residua alla fine del capillare (15mmHg), viene perso ancora qualche mmHg per le resistenze venulari e poi delle vene, ma la pressione nelle due vene cave è ancora qualche mmHg superiore a quella che c'è nell'atrio.

Questo è il motivo principale, i seguenti sono fattori che si aggiungono e possono aumentare il volume sistolico.

- Volume di sangue: non cambia momento per momento, ovviamente se in assoluto c'è più sangue, ne tornerà di più al cuore.
- Attività dell'ortosimpatico: nelle vene ritorna ad esserci una tonaca muscolare, non sviluppata come quella delle arteriole, ma sufficiente a determinare una variazione di calibro, che non influisce sulla pressione (perché questa è minima), ma influisce con una sorta di spremitura. Nelle vene ci sono recettori α, quindi l'azione della noradrenalina e dell'adrenalina si manifesta con una vasocostrizione.
- Azione dei muscoli: le vene profonde decorrono in mezzo ai muscoli e vengono schiacciate dalla contrazione muscolare.
- Presenza di valvole: soprattutto nelle vene degli arti inferiori, rendono unidirezionale il flusso. Sono valvole a nido di rondine. Quando queste valvole sono insufficienti c'è un ristagno di sangue con un dilatazione locale della vena (varice venosa), che porta a edemi per aumento della pressione idrostatica. Quando invece c'è spremitura la valvola orientata con i lembi concavi verso il cuore, fa sì che la colonna di sangue venga spinta verso l'alto, ma non possa tornare verso il basso.
- Pompa respiratoria: all'interno del torace c'è una pressione minore rispetto a quella a quella atmosferica (pressione negativa) e questa pressione diventa più negativa durante l'inspirazione. Durante l'inspirazione c'è la discesa del diaframma e la pressione ancora più negativa causa un effetto di aspirazione sulle vene cave superiore e inferiore. Contemporaneamente la discesa del diaframma spreme le vene al di sotto (compressione dell'addome) facilitando quindi il ritorno venoso.

Nell'espirazione avviene il contrario: il diaframma risale, la pressione addominale diventa più bassa, quella toracica aumenta un po' (diventa meno negativa).

Quindi le facilitazioni al flusso venoso avvengono in inspirazione.

REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

La pressione arteriosa è una di quelle variabili omeostatiche che tendono ad essere mantenute all'interno di un range abbastanza ristretto. Quando parliamo di pressione ci riferiamo a quella che possiamo misurare nelle arterie. La pressione arteriosa media corrisponde alla somma ponderata della pressione minima e della massima, cioè (1/3 Pmax + 2/3 Pmin).

PAM mantenuta in un intervallo ristretto e nelle 24h ci sono variazioni il cui valore medio risultante è circa 93mmHg (considerando 120 Pmax e 80 Pmin). La pressione va incontro a variazioni circadiane (inteso con 2 significati, sia come variazioni che interessano le 24h in modo ripetitivo (molte delle quali non hanno un periodo esattamente di 24h) sia come insieme di variazioni che in totale hanno un periodo di "circa un giorno". La P è più bassa di notte e più alta al risveglio e mostra un andamento parallelo a quello della frequenza cardiaca, essendo quest'ultima uno dei determinanti della pressione arteriosa. Questo dipende dal fatto che **di notte prevale il tono vagale che rallenta il cuore** determinando un **abbassamento della pressione,** mentre verso il **risveglio** c'è un **aumento dell'attività simpatica** (per effetto dell'aumento dell'attività della midollare e corticale del surrene) che con scariche noradrenergiche porta ad **aumento della frequenza e della pressione**.

Le variabili del circolo sono flusso, pressione (âˆ†P) e resistenze.

Applicando la formula fisica al caso specifico si ha che:

- âˆ†P corrisponde alla PAM (pressione arteriosa media)
- É¸ corrisponde alla gittata cardiaca
- R corrisponde alle resistenza periferiche totali (somma di quanto influiscono la lunghezza, la viscosità e soprattutto il calibro dei vasi più controllati – arteriole)

In un serbatoio viene immessa una certa quantità di liquido nel tempo (circa 1L al minuto) e dal serbatoio c'è nello stesso tempo una perdita di altrettanto liquido. Considerando ogni rubinetto come un letto arteriolare, se in un certo istante c'è una dilatazione eccessiva di uno questi a livello di un flusso d'organo (un rubinetto si apre di più) c'è un abbassamento di pressione (perché la dilatazione è considerata come caduta delle RPT) e c'è una fase in cui l'uscita del liquido supera l'entrata (considerando l'entrata del liquido – cioè la gittata cardiaca - come una costante).

Se esce più liquido di quello che entra il livello del serbatoio si abbassa e diminuisce la pressione nel serbatoio. Se il livello di liquido nel serbatoio si abbassa si riduce la forza esercitata da questa colonna di liquido sulla base del serbatoio (si riduce la pressione).

Ci sono però numerosi meccanismi di compenso messi in atto dalle arteriole: per un letto che si dilata, a parità di gittata, ce n'è uno che si costringe. La gittata però cambia, ma facendo variare le cose una per volta se si mantiene la stessa gittata e si mantengono basse le resistenze si crea un nuovo equilibrio (stesso flusso entra e lo stesso esce) ma la pressione si assesta ad un livello più basso.

Nel caso inverso se il rubinetto viene chiuso e manteniamo lo stesso flusso si arriverà alla situazione in cui il flusso in entrata e quello in uscita tornano ad equivalersi, ma la pressione aumenta.

Normalmente a parità di gittata c'è un compenso per cui ad un letto che si dilata corrisponde un letto che si restringe quindi si può mantenere la pressione media costante.

Questo sistema di controllo comprende anche la variazione della gittata cardiaca:

il volume sistolico è regolato dal meccanismo di Starling attraverso il volume telediastolico e dalle catecolamine attraverso l'effetto propriamente inotropo sui recettori β-adrenergici. Contemporaneamente la frequenza dipende dalle catecolamine accelerano e dal parasimpatico che frena.

Il determinante maggiore del meccanismo di Starling è il ritorno venoso attraverso i fattori sopra elencati.

Le resistenze sono il risultato delle regolazioni arteriolari (controlli ormonali, controlli nervosi, controlli intrinseci sul diametro arteriolare). Un altro fattore importante nel determinare resistenza è la viscosità, che è in proporzione diretta con l'ematocrito (il quale è determinato dalla componente corpuscolata del sangue). La viscosità però non si controlla momento per momento, dipende infatti dalla concentrazione dei globuli (bassa nell'anemia, alta nella poliglobulia) per cui NON è un fattore di cui l'organismo si avvale per regolare la pressione arteriosa.

Distinzione fra controllo a breve e a lungo termine:

Ad un primissimo livello si può dire che il **controllo a breve** termine dipende dal **cuore-circolo**, mentre quello a **lungo termine** dipende dal **rene**. Il rene però è molto collegato al sistema vascolare per cui interviene anche nella regolazione a breve termine.

CONTROLLO A BREVE TERMINE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Il primo esempio di controllo a breve termine della pressione arteriosa parte dalla **riduzione del contenuto ematico in circolo** (emorragia) che per una cascata semplice di eventi porta ad una riduzione di pressione.

Si riduce il volume di sangue, conseguentemente si riduce la pressione venosa (il ritorno venoso) e quindi riduce la pressione atriale, si riduce il volume telediastolico, il volume di scarica (perché c'è un danno al meccanismo di Starling), si riduce la gittata sistolica e quindi la pressione arteriosa.

Questo è un buon esempio (anche se cruento) del controllo a breve termine. Ci sono situazioni della vita di tutti i giorni in cui si esercita il controllo a breve termine (ad esempio quando si passa dalla posizione di clinostatismo a quella di ortostatismo), perché per motivi gravitari c'è un sequestro del sangue da parte delle vene (IPOTENSIONE ORTOSTATICA).

Controllo a breve termine significa da pochi secondi (come nel caso del meccanismo che entra in atto quando si passa dalla posizione clinostatica a quella ortostatica), fino a qualche giorno.

Il controllo a breve termine della pressione arteriosa dipende dai barocettori: questi rilevatori delle variazioni di pressione si trovano nel seno carotideo (dilatazione delle 2 arterie carotidi comuni subito a monte della sua biforcazione) e nell'arco aortico.

I barocettori comunicano all'encefalo le informazioni riguardanti la variazione di pressione.

Questi recettori si inseriscono nei meccanismi periferici della sensibilità – in termini di rilevamento – e nei meccanismi centrali della sensibilità – come interpretazione di diversi tipi di stimoli (diverse variazioni fisiche, come temperatura e pressione che vengono trasmesse ai centri ed interpretate).

Lo schema generale del recettore:

Il "recettore cellula" è distinto dal "recettore molecole" e può essere la terminazione di un neurone (come nel caso dei barocettori) oppure può essere una cellula a sè (coni e bastoncelli).

I sistemi afferenti in periferia possono cominciare con una terminazione libera o capsulata, oppure iniziano con una cellula che è in contatto sinaptico diretto con una fibra afferente.

In tutti i casi si tratta di sistemi che convertono l'energia fisica dello stimolo in una variazione di potenziale (questo fenomeno si chiama TRASDUZIONE). Il potenziale d'azione è trasmesso lungo le fibre afferenti dei nervi sensitivi. Prendendo in considerazione i barocettori si considerano recettori che rispondono ad uno stimolo meccanico: i canali ionici sono disposti in modo che quando la membrana viene deformata da una pressione questi si aprono e fanno entrare ioni positivi Na^+ generando un potenziale d'azione.

CLASSIFICAZIONE DEI RECETTORI

Possono essere divisi in base al versante su cui si affacciano in

- ENTEROCETTORI (verso l'interno, deformazione, variazioni di O_2)
- ESTEROCETTORI (si affacciano all'esterno, deformazione cutanea e muscolare, gusto, olfatto, vista, udito)

Possono essere divisi in base allo stimolo cui rispondono

- CHEMOCETTORI (variazioni di gas, gusto, olfatto)
- MECCANOCETTORI (pressione, udito, fusi neuromuscolari)
- FOTORECETTORI (vista)

Un'altra cosa da prendere in considerazione per trattare l'argomento dei recettori è il **fenomeno dell'adattamento** (è il fenomeno per cui la risposta ad uno stimolo ad un certo punto cessa).

La risposta ad una deformazione meccanica dopo un po' cessa. Anche i canali voltaggio dipendenti del sodio dopo un po' si adattano, così come i recettori per l'Ach. Questo per dire che **c'è un adattamento a tutti i livelli** a partire dal più basso: c'è un adattamento a livello del canale, c'è un adattamento a livello del recettore e c'è un adattamento a livello della cellula/della terminazione.

Esiste un tipo di scarica tonica (resiste a lungo, la fibra nervosa che non si adatta), scarica fasica (scarica all'inizio della compressione/variazione fisica e poi smette). Una varietà dell'andamento fasico è il recettore ON-OFF che scarica all'inizio e alla fine della compressione.

Tornando al caso specifico dei barocettori si tratta di fibre libere ramificate nella tonaca avventizia delle arterie nel seno carotideo e nell'arco aortico e risentono quindi delle deformazioni derivanti da variazioni di pressione.

Anatomicamente parlando sono fibre che convergono in 2 nervi:

- Le fibre afferenti del barocettore dell'ARCO AORTICO, convergono nel nervo di Cyon (o nervo aortico) che a sua volta entra nel vago e termina nel ganglio nodoso

- Le fibre afferenti del barocettore del SENO CAROTIDEO, convergono nel nervo di Hering che a sua volta entra nel nervo glosso-faringeo e termina nel ganglio petroso (e un po' anche nel ganglio cervicale superiore)

Quando aumenta la pressione anche artificialmente, isolando il seno carotideo e riempiendolo di liquido, c'è un aumento di frequenza dei potenziali delle fibre afferenti del nervo di Hering.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 6/12/2012

Lezione di Fisiologia I e Biofisica del 6/12/2012

Prof. Giancarlo Tassinari

Sbobinatore: Nicola Spadoni

Revisore: Federico Famà

Controllo a breve termine della pressione arteriosa

Abbiamo definito un controllo a breve termine e a lungo termine della pressione arteriosa, introducendo il ruolo centrale dei barocettori in risposta a stimoli meccanici dati dalla deformazione. I primi esperimenti furono condotti isolando il seno carotideo o l'arco aortico e sottoponendoli a pressioni costanti crescenti, non pulsatorie, e si vide come la frequenza di scarica delle cellule aumentava a seconda della pressione (dipendente dallo stiramento delle fibre). Ci si chiese anche se queste rispondessero alla compressione, cioè al gradiente transmurale rispetto all'avventizia arteriosa: questo non succedeva. Ciò che suscitò discussioni all'epoca fu che questi esperimenti erano stati condotti con pressioni costanti, situazione molto lontana da quella della vita reale.

L'ESPERIMENTO DI HEYMANS

Cruciale fu l'esperimento di Heymans del 1933: consisteva nel realizzare una circolazione crociata deviando il sangue dall'arco aortico di un cane A e dirigendolo ai seni carotidei di un cane B e nel misurare la pressione arteriosa nei due cani e la frequenza cardiaca nel cane B. Questo comportava l'immissione del sangue del cane A appena prima del seno carotideo del B con una cannula e la fuoriuscita dello stesso con un'altra cannula appena dopo il seno per farlo ritornare alla circolazione venosa del cane A *[la circolazione sistemica, esclusa quella del collo e della testa, dei cani rimaneva intatta così come la funzionalità cardiaca, NdR]*. Iniettando una sostanza attiva sul simpatico nel cane A, come l'adrenalina, la pressione aumentava bruscamente fino a 250 mmHg (seni carotidei bypassati); immediatamente dopo nel cane B vi era una riduzione della pressione e della frequenza cardiaca. L'adrenalina faceva quindi aumentare la pressione nel cane in cui i seni carotidei erano esclusi mentre nell'altro in cui erano funzionanti c'era una riduzione della pressione e di uno dei suoi fattori, la frequenza cardiaca. Questa fu una buona dimostrazione della funzione dei seni carotidei e del fatto che il controllo non richiedeva l'interessamento dell'encefalo. *Slide 16*

Quando si ha variazione della pressione sanguigna si ha quindi una risposta delle fibre afferenti che è proporzionale alla pressione ed è una risposta la cui frequenza varia in relazione alla pressione imposta. Si nota così che a pressioni basse le scariche hanno carattere pulsatorio in risposta all'ascesa del polso di pressione mentre a pressioni alte hanno carattere continuo. Il codice che una cellula nervosa ha per codificare una intensità è un codice di frequenza di scarica; all'aumentare dello stimolo aumenta la frequenza. *Slide 17*

Questo aggiunge informazioni sul meccanismo e l'origine del segnale afferente, ma la parte effettrice, cioè la parte che governa la risposta, la conosciamo già. La risposta è mediata da un aumento di scarica per aumento di pressione e la conseguenza è una serie di risposte riflesse attraverso il centro vascolare bulbare (vecchia terminologia alla luce delle conoscenze attuali) che causa una risposta ortosimpatica e parasimpatica. In questo caso se la pressione aumenta la risposta ortosimpatica al cuore, alle arteriole e alle vene sarà diminuita, mentre ci sarà un aumento della scarica parasimpatica sul cuore (che agisce solo sulla frequenza, rallentandola). Il centro corrisponde in effetti a più strutture, vale per il controllo del circolo e del respiro. *Slide 18*

L'ARCO RIFLESSO PER IL CONTROLLO PRESSORIO

Le afferenze dei barocettori al bulbo vanno al nucleo del tratto solitario, che poi proietta al nucleo ambiguo (e anche al nucleo motore dorsale) da cui partono fibre pregangliari che vanno ad un ganglio parasimpatico situato nel parenchima miocardico dell'atrio. Contemporaneamente, attraverso un sistema di interneuroni bulbari che passano per il nucleo ambiguo, c'è un sistema di fibre che sale nel nucleo bulbo-pontino ventrolaterale, dal quale le fibre si dirigono al corno laterale del midollo spinale toraco-lombare (dove sono situati i neuroni pregangliari ortosimpatici). Da qui partono le fibre che vanno alla catena laterovertebrale, dove il neurone postgangliare origina le fibre per il controllo dei vasi e del cuore. Abbiamo quindi un controllo del parasimpatico solo sul cuore e un controllo dell'ortosimpatico sui vasi e sul cuore. Vediamo qui costituito l'arco riflesso (insieme delle fibre afferenti, dei neuroni centrali e delle fibre efferenti) per il controllo della pressione e della frequenza cardiaca, che non può essere appresa o modificata dalla parte cosciente (automatica). *Slide 19*

Variazioni della pressione arteriosa e scariche di parasimpatico e ortosimpatico

L'applicazione pratica di questo circuito consiste in risposte per cui quando la pressione è aumentata il nervo del seno carotideo o dell'arco aortico aumenta la frequenza di scarica, cioè l'attività del parasimpatico aumenta riducendo la frequenza e diminuisce di seguito la frequenza di scarica dei nervi simpatici per il cuore e le arteriole (viceversa se la pressione diminuisce). *Slide 20*

Se prendiamo il caso di un'**emorragia** si ha riduzione della pressione arteriosa, diminuzione delle scariche dei barocettori, riduzione dell'attività del parasimpatico e aumento dell'ortosimpatico con tutte le conseguenze (aumento frequenza e forza cardiaca, costrizione arteriolare e venosa) atte a riportare la pressione arteriosa al livello normale, o meglio, attorno al normale. *Slide 21*

Questo spiega come sono regolate le risposte automatiche in generale: deve rimanere una piccola discrepanza tra il valore corretto e il valore di riferimento perché la risposta continui. Nei sistemi biologici ed elettronici si mantiene quello che si chiama **segnale di errore**, cioè la discrepanza tra il valore corretto e il valore normale, tutte le volte che resta attiva la causa che ha determinato la correzione; se per esempio la temperatura si abbassa e resta bassa i meccanismi di termoproduzione di un organismo devono correggere il valore, ma non completamente, rispetto a quello impostato, perché se la correzione è completa non c'è più risposta e quindi, persistendo la causa esterna, la temperatura cala. In questo caso se l'emorragia continua e la pressione è riportata dai meccanismi automatici al valore normale finisce la risposta. Essa viene mantenuta non riportando i valori a quelli normali ma verso di essi.

Il grafico in oggetto mostra come la differenza tra pressioni arteriose registrate in tempi lunghi con i barocettori è compatibile con piccole oscillazioni, mentre senza barocettori ci sono picchi molto maggiori, pur non cambiando la pressione media. Riferito alle curve a destra esse hanno diversa curtosi, con barocettori curtosi più alta, senza più bassa. *Slide 22*

Altri fattori del controllo a breve termine della pressione

RECETTORI DI BASSA PRESSIONE

I barocettori non sono gli unici determinanti del controllo della pressione a breve termine, altri sono i recettori di bassa pressione (o di volume) atriali e venosi che influenzano la frequenza cardiaca in modo opposto ai barocettori. L'effetto dell'uno o dell'altro prevale a seconda della pressione: a pressioni basse prevale quello dei recettori di volume con l'effetto di Bainbridge, a pressioni alte prevale quello dei barocettori con gli effetti appena visti. In particolare se la pressione varia poco prevale l'effetto dei recettori di bassa pressione, se varia molto prevale quello dei barocettori (i recettori di bassa pressione tuttavia non rispondono molto quando si verificano grandi decrementi di pressione, rispondono di più a variazioni di pressione minori). Se la pressione varia poco prevale il riflesso di Bainbridge, se varia molto prevale il riflesso barocettivo. In più c'è una dipendenza dalla frequenza di partenza: a frequenze basse predomina l'effetto di piccole variazioni e c'è un'accelerazione, a frequenze alte si innesca un processo barocettivo. Le efferenze dei recettori vanno comunque al sistema nervoso autonomo attraverso il glossofaringeo e il vago, come quelle dei chemocettori che si trovano negli stessi luoghi e hanno la stessa innervazione (nucleo del tratto solitario). *Slide 23*

CHEMOCETTORI

I chemocettori influenzano la frequenza cardiaca a partire da informazioni sulla pressione parziale di ossigeno e anidride carbonica nel sangue che come effetto primario comportano una stimolazione del centro vagale e quindi un'inibizione del rallentamento della frequenza cardiaca, mentre il compenso che è stimolato dalla funzione respiratoria che viene aumentata fa prevalere effetti secondari con inibizione del centro vagale e accelerazione del cuore. *Slide 25*

In **ipossia acuta** c'è una risposta attraverso i chemocettori che determina una reazione ortosimpatica che aumenta la GC e le RPT.

L'attività respiratoria provoca **aritmie sinusali inspiratorie** e quindi aumento della frequenza cardiaca indipendentemente dall'azione dei chemocettori; questo causa piccole variazioni di pressione. *Slide 24*

Controllo a lungo termine della pressione

Il controllo a lungo termine è esercitato sul contenuto volumetrico del sangue, perciò è effettuato dal **rene** (che però è coinvolto anche nel controllo a breve termine). La carta di flusso riparte dal segno meno della pressione, come nell'emorragia, anche se riguarda l'esempio meno eroico e poetico della diarrea, che comunque comporta perdita abbondante di acqua e sodio che causa diminuzione della pressione arteriosa. Quello che succede sul simpatico renale dipende dai barocettori ma anche dai recettori a bassa pressione. Anche l'innervazione ortosimpatica renale risente delle afferenze dei recettori di alta e bassa pressione. *Slide 26*

Questo significa che attraverso tutte queste risposte riflesse nel caso di una diminuzione di pressione aumenta l'attività del simpatico renale e viceversa; abbiamo detto però, parlando dei circoli d'organo, che nel rene è importante il controllo miogeno

(cioè l'autoregolazione del flusso) anche se in questa figura particolare bisogna considerare la diminuzione di pressione che fa direttamente diminuire la pressione di filtrazione glomerulare, mentre dall'altra parte si attua una costrizione delle arteriole sotto l'effetto dei nervi simpatici. La costrizione arteriolare e la diminuita pressione fanno diminuire la quantità di filtrato glomerulare e in proporzione l'eliminazione di acqua e sodio.

Più dettagliatamente bisogna dire che il rene gestisce i soluti e l'acqua che li segue in due modi diversi, il che vuol dire che c'è una parte di **riassorbimento obbligato** e una parte di **riassorbimento controllato**. Questo determina il ruolo del rene nel controllo della pressione a breve e lungo termine: il meccanismo non controllabile corrisponde al controllo a breve termine, quello controllabile a quello a lungo termine. Arrivando quindi un volume ridotto di sangue da filtrare, non cambiando la frazione di liquido riassorbito, si avrà comunque una minor escrezione di liquido.

BAROCETTORI NEL CONTROLLO A LUNGO TERMINE

Il controllo a lungo termine della pressione corrisponde al controllo al di là di qualche giorno. La risposta dei barocettori è rapida ma poi si adatta (non andando però incontro a cessazione di risposta come avviene solitamente nell'adattamento), avendo resetting o cambiamento della soglia nella direzione della PAM prevalente. Ovvero sa la risposta massima è attorno a 150 mmHg nell'individuo normale, nell'iperteso sarà attorno a 200. *Slide 29*

Nell'**ipertensione** la maggior parte delle cause non si conosce precisamente, comportando terapie che durano per tutta la vita a parte quel 10% di casi in cui si trova una causa macroscopica (problemi della perfusione renale oppure tumori benigni della midollare del surrene). In questa patologia i barocettori si adattano rispondendo a stimoli che superano la nuova soglia della pressione media che si attesta sui 150mmHg. Esistono due forme di adattamento, una reversibile (dovuta alle fibre afferenti mieliniche) e una cronica (dovuta alle fibre mieliniche, nei nervi di Hering e Cyon), dimostrata in origine in forme di ipertensione nefrogena. Recentemente è stato proposto anche una sorta di capovolgimento dell'interpretazione del ruolo dei barocettori in patologia: in caso di malfunzionamento potrebbero causare una parte del 90% di ipertensioni senza causa apparente. Il ragionamento è che i barocettori scaricano anche a PAM di riposo (normali); una diminuzione della PAM li scarica (unloading) provocando una risposta ortosimpatica. Questa riduzione del carico pressorio sui barocettori, dovuto a danno diretto agli stessi, alterazioni genetiche, mancato rapporto tra i barocettori e la parete arteriosa, aterosclerosi, potrebbe causare l'ipertensione stessa. L'aterosclerosi e l'ipertensione vanno spesso insieme anche per motivi di ridotta compliance, ma questo potrebbe aggiungere danni ulteriori, rendendo inefficace la segnalazione dei barocettori. *Slide 30*

[Il senso del discorso è questo: se i barocettori funzionano male (per vari motivi, di origine genetica o meno, come l'aterosclerosi o la stessa ipertensione) ricevono un numero netto di potenziali d'azione inferiore rispetto a quelli che effettivamente vengono loro inviati (proprio perché i barocettori stessi sono danneggiati). Il numero inferiore di potenziali d'azione viene valutato dai barocettori come una diminuzione di pressione, quando in realtà la pressione è a valori normali e sono loro a "leggerla" in modo scorretto. Di conseguenza innescano una risposta atta ad innalzare la pressione, provocando quindi ipertensione, NdR]

Si hanno infatti evidenze sperimentali di questo: è stata infatti indotta l'ipertensione in cavie provocando l'aterosclerosi con la dieta, legando i barocettori, diminuendo l'innervazione, cementando il seno carotideo o bloccandolo con della plastica rigida.

Il rene nel controllo a lungo termine

Il controllo a lungo termine sul volume è effettuato principalmente dal rene e coinvolge una risposta ormonale. Se si parte da un aumento di pressione il rene elimina più acqua; ciò comporta una diminuzione di volume con diminuzione della pressione e minor eliminazione di liquidi. *Slide 33*

L'apparato iuxtaglomerulare è costituito dal tubulo contorto distale e dall'arteriola afferente e si costituisce nel punto in cui il tubulo entra in contatto con l'arteriola; qui il tubulo contorto distale forma la macula densa e l'arteriola afferente contiene le cellule iuxtaglomerulari, che vengono innervate dal simpatico.

Quando la pressione varia, viene modulata la produzione dell'ormone-enzima **renina** (che diminuisce se la pressione aumenta e viceversa) che in circolo cliva l'**angiotensinogeno** prodotto dal fegato ad **angiotensina I**; questo è poi a sua volta clivato da un secondo enzima prevalentemente polmonare ad **angiotensina II**. Essa agisce direttamente sulle arteriole provocando costrizione e sulla corticale del surrene dove modula la produzione di **aldosterone** (prodotto nella zona glomerulare del surrene). La risposta in seguito a perdita di liquidi comporta un aumento dell'attività simpatica (simpatico che innerva l'apparato iuxtaglomerulare) e causa inoltre una diminuzione della pressione arteriosa con un effetto diretto del diminuito stress (quindi qui c'è l'effetto miogeno); contemporaneamente c'è una diminuzione del filtrato glomerulare con diminuzione di flusso alla macula densa, il che comporta l'aumento di secrezione di renina. L'aldosterone agisce sui tubuli collettori aumentando il recupero di sodio e di acqua che lo segue. *Slide 35,36*

In conclusione, il rene è responsabile di una parte della risposta a breve termine e di quasi tutta quella a lungo termine con due meccanismi diversi che corrispondono a parti diverse del nefrone e a processi diversi. Nel caso della risposta mediata da renina e aldosterone cambia la quota di sodio e di acqua riassorbita in modo facoltativo, cosa che avviene nel tubulo contorto distale e soprattutto nel tubulo collettore, mentre nel caso del meccanismo a breve termine cambia la quota non controllata, cosa che avviene nel tubulo contorto prossimale piuttosto che nel tubulo contorto distale. Il primo meccanismo dipende solo dalla stimolazione simpatica innescata dai barocettori e dai recettori di bassa pressione, mentre il secondo dipende invece dall'azione ormonale nella quale, anche in questo caso, è coinvolto il simpatico attraverso l'innervazione delle cellule che producono la renina; c'è poi il ruolo della pressione arteriosa diretta sull'arteriola afferente e c'è quello del sodio e del liquido della macula densa che determinano il sistema renina- angiotensina. Anche l'ADH ha un ruolo, così come i recettori di volume. La curva ottenuta dopo aver eliminato anche i recettori di volume cardiopolmonari e quindi dopo aver ridotto anche la risposta renale cambia divenendo asimmetrica con aumentata skewness. *Slide 41*

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 7/12/2012

Sbobinatore: Luca Faccioli

Professore: Giancarlo Tassinari

Data: 07/12/2012

Apparato respiratorio

Generalità- ventilazione

L'apparato respiratorio negli organismi multicellulari ha il compito di rifornire l'organismo di comburente (ossigeno) e di eliminare i prodotti della combustione cellulare (l'anidride carbonica); questo avviene nel piccolo circolo, nell'ambito del quale i polmoni vengono perfusi da parte del sangue dell'intera gettata cardiaca del ventricolo destro.

Questa funzione si è evoluta nei vertebrati terrestri dopo che già esisteva nell'evoluzione un sistema di scambio basato sulle branchie nei vertebrati marini e quindi su un sistema di scambio di gas già disciolti in acqua.

[Diapositive 2-3]

A differenza di quanto avviene nei vertebrati acquatici, in quelli terrestri c'è la necessità (e la complicazione) di far arrivare l'ossigeno dall'ambiente aereo all'ambiente liquido, quindi i gas devono essere quindi disciolti in un liquido a partire dallo stato

aeriforme in cui si trovano. E' necessario avere una superficie umida, che noi esseri umani abbiamo dentro il torace, e il passaggio tra aria e liquido richiede una superficie di scambio molto ampia, che stime diverse calcolano tra i 50 e i 100 m^2 per i due polmoni (la superficie totale degli alveoli negli acini dei polmoni).

L'altro aspetto è che questa grande superficie (data da circa 300mln alveoli) non può stare su superficie corporea anche perché deve essere umidificata, quindi questa funzione è situata all'interno del torace, da organi continuamente invasi da liquido. I polmoni sono deputati di una funzione vegetativa, la cui funzione però si attua mediante la muscolatura scheletrica. Quindi a differenza di quanto avviene nel cuore (muscolo striato involontario) o del digerente (la cui muscolatura liscia è involontaria), il respiratorio ha una funzione vegetativa e automatica, ma sottoposta al controllo di muscoli volontari striati scheletrici. Le complicazioni che sorgono in questo caso sono quelle di analizzare come i muscoli striati scheletrici possano funzionare indipendentemente dalla volontà, e inoltre e le interazioni delle funzioni respiratorie con le altre attività che avvengono nello stesso tratto respiratorio (ad esempio l'articolazione della parola).

[Diapositiva 4]

Il controllo automatico della funzione striata scheletrica può partire dal centro respiratorio (ove la parola "centro" non significa nucleo, ma una rete di diverse formazioni nucleari più o meno sparsi). Da questa formazione centrale bulbo-pontina arrivano potenziali di azione, che vanno al midollo spinale; essenzialmente il nervo frenico innerva il diaframma e altri nervi spinali innervano altri muscoli respiratori e causano attività intermittente dei muscoli respiratori col risultato di avere circa 15 atti respiratori al minuto. Quest'attività permette che l'espansione dell'alveolo e la possibilità di scambi gassosi col capillare polmonare. L'espansione alveolare si attiva in modo intermittente, nonostante ciò sia durante l'espansione sia nel ritorno elastico dell'alveolo gli scambi gassosi sono continui (in quanto questi avvengono anche nell'espirazione poichè rimane una notevole quantità d'aria). Diffusione e perfusione sono continue nonostante la pulsatorietà discontinua nel piccolo circolo, in quanto la presenza del sangue è continua. Questo realizza variazioni costanti e ben controllate in concentazione di O_2 e CO_2, ossia nella pressione parziale dei due gas (la parte della pressione che dipende dalla sola concentrazione del dato gas, legge di Dalton).

Il controllo che discende dal centro respiratorio, determina una costanza di composizione in termini di pressione parziale dei vari gas nel sangue e anche del pH (concentrazione ioni H+). Quindi i polmoni contribuiscono a controllare il pH dell'organismo, insieme ai reni.

Il contenuto in termini di pressione parziale di gas determina un feedback nelle zone del seno aortico e carotideo, ove sono situati gli omonimi glomi dotati di chemocettori che registrano istante per istante le pressioni parziali dei gas e "retroagiscono" sul centro respiratorio, regolato da afferenze che giungono tramite i nervi vago e glossofaringeo che arrivano sul bulbo e regolano il controllo di attività respiratoria.

Il feedback dipende anche da attività di muscoli respiratori. Questo feedback è dato da afferenze di meccanocettori che arrivano col vago e segnalano lo stato di distensione della gabbia toracica (che corrisponde all'attività dei muscoli inspiratori). Il centro respiratorio controlla anche quest'aspetto; il controllo sui motoneuroni si realizza anche tramite le vie motorie cortico-spinali, che oltre a arrivare ai motoneuroni lasciano collaterali anche al tronco; questi collaterali sono importanti per il controllo del centro respiratorio bulbare in relazione al controllo di attività quali la coordinazione della respirazione in attività come parola o canto.

[Diapositiva 5]

Sono dette vie aeree superiori le cavità nasali, la faringe e la laringe. Sono dette vie aeree inferiori quelle che vanno dalla trachea in poi. Nelle vie aeree superiori l'aria viene riscaldata grazie alla respirazione nasale, perché le cavità nasali sono molto concamerate e vascolarizzate, e ci sono turbinati che fanno sì che il flusso aereo faccia vortici e si riscaldi. Inoltre nelle vie aeree superiori inizia a avvenire l'umidificazione, in quanto le mucose del tratto respiratorio sono umide e l'acqua viene continuamente ceduta x mezzo di vapore acqueo, che umidifica l'aria respirata che quindi è leggermente diversa rispetto a quella atmosferica.

Un'ulteriore funzione è quella della depurazione dell'aria attraverso il naso per la presenza delle vibrisse, dei turbinati e del setto nasale, quindi flusso vien deviato e rallentato, e le particelle con diametro superiore a 10-15 micron vengono fermate. Il resto passa nella zona di conduzione delle vie aeree inferiori.

In bronchi c'è continua secrezione di muco da parte delle cellule caliciformi mucipare, infatti le particelle che non vengono fermate nelle vie aeree superiori vengono intrappolate nel muco scatenando fenomeni di attività riflessa che coinvolgono sia la muscolatura liscia sia quella striata, in particolare si attua una broncocostrizione che si può realizzare a carico della muscolatura liscia dei bronchioli non cartilaginei (quelli successivi alla terza generazione bronchiale, qui muscoli possono stringere condotto in quanto mancano gli anelli completi cartilaginei). Per "generazione bronchiale" si intendono le ramificazioni successive dell'albero

bronchiale. Poi ci sono riflessi come tosse e starnuto che comportano un flusso esplosivo di aria con la funzione di eliminare corpi estranei in sede intrapolmonare o intratoracica. Questi ultimi coinvolgono i muscoli scheletrici. Oltre a queste attività "fasiche" come tosse e starnuti, per allontanare le sostanze estranee è importante anche l'attività continua delle cellule cigliate (che arrivano a 1000-1500 cicli secondo) che spostano il muco in direzione orale, il quale quando arriva in cavità orale viene espulso o deglutito.

[Diapositive 6-7]

Le vie aeree si ramificano in generazioni successive, e si possono suddividere in due zone che corrispondono funzioni diverse (la prima è la zona conduzione che serve al passaggio dell'aria, la seconda è quella dove oltre alla conduzione dell'aria ci sono aree di scambio in cui prima i bronchioli sono rivestiti da alveoli, poi terminano a fondo cieco nei sacchi alveolari, che sono condotti a fondo cieco tappezzati da alveoli e epitelio respiratorio). La zona di conduzione comprende le prime 16 generazioni bronchiali, la zona respiratoria comprende le ultime 7 generazioni bronchiali. In tutto vi sono circa 300 milioni di alveoli che si aprono in bronchioli respiratori e nei sacchi alveolari.

Calibro e lunghezza si riducono mano a mano che il numero e le ramificazioni aumentano. Al contrario, la sezione trasversa totale aumenta da $2cm^2$ di trachea, 10^4 cm^2 sono sezione trasversa nelle vie respiratorie terminali. Questo valore è ancora molto lontano dai $50m^2$ della superficie alveolare. Il numero stimato bronchioli respiratori è 8 milioni. Su ogni sacco alveolare ci sono molti alveoli (da 8 milioni di bronchioli respiratori a 300mln alveoli).

[Diapositiva 8]

Il sacco alveolare e l'insieme degli alveoli costituiscono l'acino polmonare. L'acino è circondato da una rete capillare molto ricca che è termina vasi piccolo circolo, sangue venoso che arriva con terminazione arteria polmonare e torna al cuore con la vena polmonare, che porta sangue arterioso. Si ricordi che l'arricchimento di ossigeno al minuto corrisponde a 250ml. La saturazione di ossigeno nel sangue venoso è del 75%, quello arterioso è saturato al 100% o quasi.

L'irrorazione propria del polmone è data dalla vascolarizzazione arteriosa sistemica, mentre per la sua funzione di scambio il polmone prende il sangue del piccolo circolo. Le arterie che nutrono il polmone sono quelle bronchiali. Questo crea una complicazione in quanto il sangue venoso refluo dal grande circolo che irrora la zona di conduzione e la pleura parietale per i due terzi finisce nelle vene polmonari (che portano all'atrio sinistro il sangue arterioso), mentre un terzo di questo sangue refluo torna nella cava superiore. Per questo motivo (che si verifica anche nell'individuo normale) la saturazione ossigeno al cuore sinistro è di poco inferiore al 100%.

[Diapositive 9-10]

Un alveolo è fatto da cellule appiattite che poggiano su una membrana basale e dall'altro lato hanno il capillare. Nel dettaglio e nell'ordine, si trovano le cellule pavimentose, membrana basale, interstizio (che a volte è ridotto a zero per la fusione delle due membrane basali) membrana basale, endotelio capillare. La fusione delle due membrane basali facilita passaggio ossigeno e CO_2 (in quanto il tragitto è minore in questo caso). Da notare che l'anidride carbonica diffonde più facilmente rispetto a ossigeno (si vedrà più avanti perché ciò avviene). Le cellule pavimentose sono i pneumociti di **tipo 1**. I pneumociti di **tipo 2** sono cellule cuboidi o batiprimsmatiche e secernono una sostanza particolarmente importante x i polmoni.

Esistono anche i pneumociti di **tipo 3** che si trovano dentro e fuori dall'alveolo e hanno la funzione di chemocettori (nota del professore, che sostiene si tratti di un lavoro di ricerca del prof Sbarbati).

[Diapositiva 11]

Inoltre ci sono anche i **macrofagi** alveolari, cellule numerose nell'alveolo che possono migrare dall'alveolo all'interstizio e viceversa; questi compiono la loro attività fagica verso le particelle che superano gli ostacoli all'ingresso trovati fino ad ora (come il filtro dato delle cavità nasali, la tosse e gli starnuti, il muco delle caliciformi) e arrivano fino in fondo a alveolo, e detti macrofagi, una volta fagocitate queste sostanze possono migrare, andare nell'interstizio, andare nei linfatici e uscire dal polmone. Spesso però, siccome questi macrofagi hanno una vita media limitata (di 1-5 settimane), non riescono a uscire dall'organo, e restano o nell'alveolo o nelle vicinanze attorno ai bronchioli, muoiono lì e disperdono lì le sostanze fagocitate, che permangono e causano malattie da accumulo come silicosi (particelle silicio fagocitate da macrofagi) e asbestosi (dà un piccolo danno locale, ma

è una causa riconosciuta del mesotelioma pleurico). Quindi i macrofagi in questo senso possono creare danno, causando la deposizione di tali particelle.

[Diapositiva 12]

Verranno ora trattate le funzioni "non respiratorie" del polmone. Gli aspetti **biochimici-metabolici** della funzione polmonareconsistono nella rimozione o inattivazione di alcune sostanze nel circolo polmonare, ove ci sono attività enzimatiche specifiche; ad esempio l'angiotensina 1 viene convertita in angiotensina 2 dal suo enzima per circa il 70% della sua quantità. Angiotensina 2 non viene ulteriormente clivata, ha azione vasocostrittrice e fa secernere aldosterone dalla corticale surrenale. Anche la nor-adrenalina viene rimossa circa al 30%, mentre l'adrenalina non è modificata.

Un'altra funzione polmonare è l'**assorbimento** da parte di circolo polmonare di sostanze gassose diverse da O_2, sostanze che possono essere sia tossiche sia usate come farmaci (somministrati x via polmonare, come i broncodilatatori nel caso dell'asma).

Un altro aspetto, importante, di carattere **circolatorio** non legato agli scambi gassosi, è la funzione di serbatoio, in quanto mezzo litro di sangue in media viene conservato nel serbatoio polmonare. Questo sangue compensa variazioni improvvise del ritorno all'atrio sinistro, è 1 serbatoio da cui può essere attinto più sangue per breve tempo verso l'atrio sinistro.

L'ultima funzione non respiratoria è il fatto che circolo polmonare, ricco di 300 milioni di alveoli, sottile e capillarizzato, fa da **filtro** e intrappola gli emboli, ossia coaguli di sangue e particelle estranee che causano occlusioni o trombi. Gli emboli sono prodotti in quantità enorme giornalmente, e vengono fermati quando arrivano al polmone, in quanto in un capillare passa un solo globulo rosso; al contrario un embolo è un coagulo formato da più di 1 globulo rosso, e quindi il passaggio dell'embolo occluderebbe il capillare, il quale infatti viene temporaneamente escluso dalla piccola circolazione. Quindi si dà il tempo necessario per i sistemi enzimatici a digerire l'embolo. Questo è possibile grazie all'enorme riserva funzionale che ha il polmone (300 milioni di alveoli sono più che sufficienti per le normali funzioni dell'organismo), si può quindi escludere temporaneamente una piccola zona dal circolo, diversamente di quanto avviene se l'embolo arrivasse a capillari in zone come il cervello; infatti la causa più comune di danni ischemici cerebrali nel giovane (al di sotto dei 50anni) è data dalla pervietà del forame che nel feto fa comunicare gli atri destro e sinistro; un eventuale embolo che nell'atrio destro accidentalmente passa nel sinistro viene quindi escluso dal filtro polmonare.

[Diapositive 13-14]

Schematicamente si possono considerare cinque tappe nella respirazione, la prima è la ventilazione, ossia lo scambio di aria atmosfera-alveoli che rientra nel fenomeno del flusso massivo, un gradiente di pressione che spinge l'aria dall'atmosfera agli alveoli, tra inspirazione e espirazione c'è uno scambio di ossigeno e anidride carbonica (tra aria e sangue nei due versi), il cui fenomeno avviene per diffusione.

La concentrazione di un gas si esprime in termine di pressione parziale. La diffusione dipende dunque dalle pressioni parziali dei gas. Lo scambio tra anidride carbonica e ossigeno costituisce la seconda tappa (avviene per diffusione).

Terza tappa è il trasporto di anidride carbonica e ossigeno in circolo polmonare e sistemico, è anche questa un flusso massivo, in quanto rappresenta ciò che è spinto dal cuore. In seguito (quarta tappa) avvengono gli scambi gassosi tra le cellule mediante diffusione. L'ultima tappa è costituita dalla respirazione cellulare..

[Diapositiva 15]

VENTILAZIONE

La ventilazione polmonare corrisponde a movimenti dei gas che entrano e escono da polmoni in respirazione; le concentrazioni alveolari di gas sono <u>mantenute costanti</u> grazie all'alternanza di espirazioni e inspirazioni. <u>Quindi fenomeni intermittenti presiedono a concentrazioni alveolari di gas constanti, e anche gli scambi sono continui nel tempo</u>.

Il flusso di gas che permette questi scambi è determinato da gradienti di pressione (il flusso è massivo) generati dai movimenti della parete toracica (contrazioni muscolo diaframma, muscoli intercostali, muscoli addominali). Il muscolo principalmente responsabile è il diaframma, innervato da nervo frenico; è un muscolo a forma di cupola, è rosso, ossia con fibre tutte ossidative, in quanto il muscolo ha l'esigenza di lavorare 24 ore su 24.

Gli altri muscoli respiratori sono lo sternocleidomastoideo, gli scaleni, gli intercostali esterni (muscoli inspiratorii). I muscoli attivi in espirazione sono gli intercostali interni (tranne quelli più vicini allo sterno che sono inspiratori, ovvero gli intercartilaginei parasternali), i muscoli retto e trasverso dell'addome e i due muscoli obliqui dell'addome di ciascun lato.

[Diapositiva 16]

Il diaframma abbassa il torace e espande i diametri longitudinali del torace, nello stesso tempo gli intercostali determinano un'espansione laterale del torace. La contrazione del diaframma è sufficiente a spiegare quasi tutta la variazione di volume dei polmoni nell'inspirazione. La differenza tra il volume d'aria nei polmoni a fine inspirazione rispetto a quello a fine espirazione si chiama volume corrente. Il volume corrente a riposo è mediamente 500ml. Se consideriamo che la cupola diaframma ha 1 superficie media di 250 cm^2 e l'escursione in altezza nel respiro "a riposo" è di 2 cm in basso, si ottiene che $250cm^2*2cm=500 cm^3$ (è una cupola che si abbassa), in pratica la differenza è quasi tutta spiegabile con la sola variazione volumetrica data dal diaframma, i restanti muscoli hanno un contributo minore.

[Diapositiva 17]

I muscoli intercostali esterni sono inseriti in modo da sollevare ogni costa inferiore rispetto a quella superiore. L'inserzione sulla costa superiore è più vicina all'articolazione costo vertebrale, l'inserzione su costa inferiore è più lontana dalla stessa articolazione costo-vertebrale superiore (che funge da fulcro), quindi la costa inferiore ha il braccio di leva più lungo e si solleva rispetto a quella superiore. L'inverso avviene per quanto riguarda gli intercostali interni. L'inserzione sulla costa superiore è più lontana dal fulcro, che è l'articolazione costo vertebrale inferiore, quindi la costa superiore ha braccio di leva più lungo e si abbassa. Gli intercostali sono attivi in modo simmetrico nelle due fasi della respirazione, pertanto se si osserva elettromiogramma si vede che i muscoli intercostali esterni scaricano e sono attivi durante l'inspirazione e quelli interni sono attivi durante l'espirazione.

[Diapositiva 18]

Dovendo valutare il ruolo di questi diversi muscoli, nell'inspirazione si distinguono muscoli principali, attivi anche nella respirazione a riposo (diaframma, intercostali intercartilaginei interni parasternali, e i tre scaleni anteriore medio e posteriore); si considerano muscoli accessori quelli che intervengono solo nel respiro profondo. Si possono essere distinti due "modalità" di respiro profondo, ossia quando si respira profondamente volontariamente, e quando lo si fa automaticamente in condizioni di sforzo fisico, in tutti e 2 i casi si rendono utili i muscoli accessori. Per quanto riguarda la terminologia specifica, è importante anche sottolineare che il volume di scambio di base (500ml a riposo) può aumentare molto sotto sforzo, e si chiamerà ancora volume corrente. Quando la ventilazione è forzata e non controllata dalla volontà, il volume extra non si chiama volume corrente.

Infine, un soggetto che respira regolarmente e a riposo ha 1 espirazione passiva, ossia l'espirazione è data dal rilassamento del muscolo diaframma e degli altri inspiratori e al ritorno elastico della gabbia toracica e dei polmoni. Dunque nell'espirazione normale non si usano i muscoli espiratori (intercostali interni e muscoli dell'addome, vale a dire retto, trasverso e obliqui dell'addome), che entrano in azione nel respiro profondo.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 10/12/2012

Fisiologia I e biofisica   Lezione del 10/12/12

Sbobinatore: Tadiello Enrico   Revisore: Fantinati Jacopo

Ruolo delle pleure e del liquido intrapleurico nei movimenti respiratori

I polmoni si muovono del tutto passivamente, seguendo la gabbia toracica e il diaframma, in quanto ci sono i muscoli del complesso toraco-addominale che muovono la gabbia stessa. Questo però non avviene durante l' espirazione **a riposo**, quando il polmone torna al suo minimo volume consentito (che non vuol dire assenza completa di aria nel polmone) grazie al ritorno

elastico dovuto alle notevoli quantità di fibre elastiche presenti nel suo stroma. Questo unicamente in condizioni di riposo del soggetto; sotto sforzo fisico, infatti, nell' espirazione vanno ad agire i muscoli espiratori.

Vediamo quali sono i vincoli che la gabbia toracica esercita sui polmoni durante gli atti respiratori:

Nell' inspirazione la contrazione del diaframma e degli altri muscoli inspiratori (visti nella lezione precedente) causa l' espansione e l' aumento di volume della gabbia toracica, che causa di conseguenza anche l' espansione del polmone. Nella espirazione a riposo i muscoli **non** lavorano, non sono necessari. E'il polmone stesso, con il suo ritorno elastico, a portarsi dietro la gabbia toracica.

Questi due processi sono possibili perché tra il polmone e la gabbia toracica vi è un doppio strato mesoteliale, costituito dalle due 2 pleure, parietale e viscerale. Tra la pleura parietale e viscerale vi è un liquido, detto **liquido intrapleurico**, che è un trasudato, e che contiene quantità variabili di proteine. E' presente in quantità di pochi Ml. Come altri liquidi corporei, come il liquido cefalo-rachidiano, la perilinfa, l' endolinfa, i liquidi dell' occhio ecc. si rinnova continuamente, nell' arco di poche ore. Questo è particolarmente importante in casi di eccessi di produzione di questo liquido, ad esempio in situazioni infiammatorie come le pleuriti, dove la troppa produzione di liquido rende difficoltosa l' espansione del polmone. In condizioni normali invece questo sottile velo di liquido è indispensabile per far scivolare una pleura sull' altra durante i movimenti di inspirazione ed espirazione e per vincolare il polmone ai movimenti della gabbia toracica. La produzione avviene per gradienti idrostatici dovuti alle forze di Starling e avviene maggiormente in corrispondenza della pleura parietale, dove la pressione è un po' più alta. Questa situazione è stata studiata nel **cane**, per cui i valori del modello della slide p. 320 dispensa sono riferiti a questo animale. Nel cane la differenza di valori tra pleura parietale e viscerale è più accentuato che nell' uomo. Nella **pleura parietale** i valori reali delle forze di Starling sono di 25 mmHg come pressione idrostatica all' inizio del capillare pleurico. All' esterno c' è una certa pressione che non è 0 mmHg come nel capillare sistemico, ma 4 mmHg, perché non vi è interstizio vuoto, ma lo spazio è vincolato, e quindi c' è una certa pressione idrostatica (situazione che troveremo anche nel rene e che è diversa dai normali capillari sistemici). Troviamo poi la pressione oncotica che è 28 mmHg dentro al capillare, e all' esterno è 6 mmHg, a causa delle proteine presenti nel trasudato pleurico. E' una situazione specifica dei capillari pleurici, analoga a quella che troviamo nel rene con la capsula di Bowman, ma con alcune differenze nei valori di pressione. Se calcoliamo l' addizione, troviamo +7mmHg, valore riferito alla pleura parietale. **Nel cane** la pleura viscerale è vascolarizzata da vasi provenienti dal piccolo circolo, quindi la pressione è drasticamente più bassa, mentre nell' uomo i vasi pleurici viscerali derivano dal grande circolo (arterie bronchiali e intercostali). Nel cane, per quanto riguarda la **pleura viscerale**, avremo che la pressione idrostatica interna è di 12 mmHg, quella esterna è di 4 mmHg. 28 e 6 mmHg sono i valori riferiti alla pressione oncotica. Facendo l' addizione, troviamo che la somma è negativa, -6 mmHg. Sappiamo che una pressione netta positiva = filtrazione e una pressione netta negativa = assorbimento. Per cui nel **cane** avremo produzione di liquido pleurico a livello della pleura parietale, e riassorbimento di liquido pleurico nella pleura viscerale. Tuttavia nell' uomo le cose sono meno distinte, perché essendo le due pleure vascolarizzate dal grande circolo, vi sono comunque piccole differenze di pressione dovute alla maggiore o minore dilatazione arteriolare, maggiore nella pleura parietale e minore nella viscerale. Ma la gran parte del riassorbimento (80%) del liquido pleurico è dovuta ai capillari linfatici, anche se comunque una parte minore ma consistente (20%) è dovuta a differenze pressorie tra pleura parietale e viscerale.

Il punto importante è il fatto che i liquidi, come il liquido intrapleurico, non possono **essere nè dilatati nè compressi**. Per cui i due strati pleurici restano accollati tra di loro, e fanno da tramite, da vincolo, tra i movimenti della gabbia toracica e i movimenti dei polmoni. I movimenti della gabbia toracica sono **attivi** nell' inspirazione, **passivi** nell' espirazione a riposo, dove la gabbia toracica è trainata dal ritorno elastico del polmone.

La gabbia toracica quindi nell' inspirazione aumenta il suo volume, trascinando con sè il polmone. Polmone che presenta una chiara tendenza a ritrarsi a causa della tensione delle sue fibre elastiche. Quindi vi sono due tendenze opposte, che si equilibrano tra un atto respiratorio e l' altro, cioè alla fine dell' espirazione. In questo momento infatti le forze che tendono ad espandere la gabbia toracica e quindi il polmone e le forze che tendono a far ritrarre il polmone a causa del ritorno elastico si equilibrano. Il valore di pressione intrapleurica in questo momento risulta essere di -4mmHg. Siccome il mercurio pesa 13.6 volte l' acqua, la pressione equivale a -5cm d' acqua. Nella pressione intrapleurica si tende ad usare preferenzialmente il valore come cm d' acqua perché è più facile visualizzarlo da un punto di vista pratico rispetto ai mm del mercurio (semplicemente è più comodo misurare lunghezze nell'ordine dei cm piuttosto che nell'ordine dei mm, è una scala di misura più accessibile da un punto di vista pratico) . Infatti ci muoviamo in un range di valori ristretto. Nel sangue invece la pressione si indica in mmHg perché ci muoviamo in un range di valori di pressione 10 volte più ampio, quindi più facilmente approcciabile anche nella scala dei mm. Questo valore di pressione intrapleurica è quello che si riferisce all' intervallo tra un' espirazione e un'inspirazione. Questo valore può diventare più positivo o più negativo a seconda delle diverse condizioni, fino ad invertirsi, ad esempio in una espirazione forzata a glottide chiusa (detta "manovra di Valsalva"). Quindi – 4 mmHg è il valore tipico riferito a questa situazione, ma non è che nelle pleure c' è sempre questo valore. Questo è il punto di equilibrio tra le due tendenze opposte. -4 mmHg è una pressione sub-atmosferica, inferiore alla pressione atmosferica. Questo in condizioni normali e se non c' è interruzione nella parete e nell' integrità del polmone che consentano un ingresso d'aria. La negatività della pressione intrapleurica dipendono infatti dal fatto che lo spazio intrapleurico sia sigillato, cioè non ci sia comunicazione con l' aria, sia dall' esterno sia dall' interno. Sia la pleura parietale sia la viscerale possono infatti essere danneggiate. La parietale spesso con insulti provenienti dall' esterno, ad esempio una pugnalata tra le costole, la viscerale per effetto dello scoppio di bolle d' aria interne al polmone, che sono dette **enfisemi polmonari**. Enfisema vuol dire dilatazione di porzione del polmone con eventuale rottura di setti tra gli alveoli con formazione di bolle d'aria. E' una situazione non rarissima, presente soprattutto nei soggetti giovani e magri, ed è la causa più frequente di pneumotorace spontaneo (che dipende dalla pleura viscerale). Mentre il pneumotorace dovuto alla pleura parietale è dovuto di solito a fattori esterni, come

ad esempio appunto una pugnalata tra le costole. Questa è una dimostrazione evidente del fatto che **la normale attività polmonare dipende dall' integrità delle pleure**. Se questa integrità pleurica viene a mancare, per lesioni spontanee o accidentali, abbiamo il collasso del polmone, situazione nota come **pneumotorace**. Il pneumotorace è stato a lungo una situazione dovuta a cause iatrogene nel trattamento di alcune patologie polmonari ad esempio la tubercolosi. Quest' ultima malattia ha avuto un ampia diffusione nel 18-19-20esimo secolo. Oggi abbiamo adeguati farmaci per combatterla ma a quel tempo ovviamente non c' erano. Un medico italiano, Forlanini, propose un trattamento abbastanza singolare contro questa patologia. Il trattamento consisteva nel causare un pneumotorace accidentale, in modo da mettere a riposo il polmone nell' idea che il polmone a riposo fosse maggiormente in grado di contrastare l' infezione. Il trattamento aveva una certa utilità contro la patologia ma oggi ovviamente non è più utilizzato. Il pneumotorace è una situazione **reversibile**: se si riforma l' integrità pleurica, abbiamo un lungo processo di assorbimento dell' aria tra le pleure da parte delle pleure stesse, per cui la situazione ritorna normale.

La pressione negativa intrapleurica non è la causa dell' espansione del polmone, ma è la conseguenza delle forze opposte che agiscono sul liquido inespansibile intrapleurico. Quindi la negatività intrapleurica è una conseguenza, un effetto della retrazione del polmone rispetto alla gabbia toracica che tende ad espandersi purchè ovviamente le pleure siano intatte. Se c' è pneumotorace infatti entra aria e la pressione non è più negativa, perché l' aria che entra ha pressione atmosferica, e quindi la pressione intrapleurica diventa pari alla pressione atmosferica.

Quindi abbiamo visto che è la contrazione dei muscoli inspiratori che causa l' inspirazione. Analizziamo ora nel dettaglio due processi che avvengono simultaneamente nel polmone ma che spieghiamo separatamente. Vediamo quali sono le forze, e qual è l' entità di queste forze che spingono il polmone ad espandersi e a ritrarsi. Vediamo inoltre per mezzo di quale meccanismo l' aria, per variazione del volume, entra ed esce dal polmone (flusso aereo).

Ovviamente questi due processi sono collegati, e a tal fine è importante una legge dei gas. Il gradiente determinante per questi due processi è la **pressione transpolmonare**, vale a dire la differenza di pressione che momento per momento c' è tra alveolo e pleura. Nello stato stazionario, vale a dire tra un respiro e l' altro, cioè a fine espirazione, la pressione nell' alveolo è 0 (perché non c' è flusso aereo), e la pressione del liquido intrapleurico è -4 mmHg. Se facciamo la differenza tra pressione alveolare e pressione intrapleurica troviamo +4 mmHg, che è il gradiente di pressione transpolmonare. Questo ci dà la misura della forza che agisce per espandere il polmone in questo momento. Le due pleure infatti in questo momento sono tirate in direzioni opposte e si crea una pressione negativa nel liquido pleurico e la pressione transpolmonare spinge il polmone verso l' espansione che è a livelli bassi perché siamo a fine espirazione. Nel polmone vi è ancora parecchia aria a fine espirazione e di conseguenza il processo diffusivo continua ad avvenire anche se siamo a fine espirazione, per cui si può sfruttare il processo diffusivo anche per minuti, senza respirare.

PRESSIONE TRANSPOLMONARE: differenza tra pressione alveolare e pressione intrapleurica.

Quindi sono differenze di pressione transpolmonare, conseguente a cambiamenti nella gabbia toracica dovuti alla contrazione dei muscoli, che determinano cambiamenti nel volume del polmone. Il fatto che la pressione intrapleurica cambi è dovuta a cambiamenti nelle due forze opposte che agiscono sul liquido. Se la parete toracica si espande, infatti, la pressione intrapleurica diventa più negativa. E se la pressione intrapleurica diventa più negativa, nello stato stazionario di fine espirazione in cui la pressione alveolare è 0, succede che la pressione transpolmonare sarà più grande. A fine inspirazione la pressione intrapleurica sarà più negativa, e quindi la pressione transpolmonare sarà più grande. (*discorso poco chiaro*)

Il punto fondamentale è che valori diversi di pressione transpolmonare determinano l' espansione o il ritorno del polmone.

Nell' inspirazione il polmone è tirato ad espandersi, per cui la pressione intrapleurica diventerà più negativa e quella transpolmonare diventerà più alta. Via via che succede questo, che è un processo graduale, avviene un flusso massivo che fa si che entri aria. Vi è una nota legge dei gas, la **legge di Boyle-Mariotte**, che collega, a parità di temperatura, la pressione e il volume. **P x V= K**. Tutte le volte che c' è un aumento di volume in uno spazio chiuso, l' aumento di volume (espansione del polmone) causa una diminuzione di pressione, quindi nell' inspirazione la pressione alveolare diventa più bassa di quella atmosferica e ciò causa l' entrata di aria nel polmone. Mentre nell' espirazione, forzata o passiva che sia, abbiamo una diminuzione di volume, per cui la pressione alveolare aumenta, e diventa maggiore di quella atmosferica e l' aria di conseguenza esce dal polmone. Non tutta l' aria esce dal polmone. Quindi il concetto è che il polmone si comporta come un contenitore chiuso che obbedisce alla legge di Boyle-Mariotte. Questo negli stati stazionari di fine espirazione e inspirazione. Infatti il polmone non è un contenitore chiuso, e durante gli atti respiratori entra e esce gradualmente aria. Ma **La pressione alveolare diventa più bassa della pressione atmosferica nell' inspirazione, mentre nell' espirazione diventa più alta**. Per cui il gradiente di pressione che determina il flusso massivo di aria è una conseguenza del fatto che l' espansione fa diminuire la pressione all' interno del polmone, e questo è dovuto all' azione del sistema muscoli-parete toracica-pleure. Il flusso di gas che permette lo scambio ossigeno-anidride carbonica è determinato da gradienti di pressione generati da movimenti della gabbia toracica. Ci sono poi una serie di resistenze (resistenze che in ambito polmonare sono particolarmente complesse, rispetto al circolo) che si oppongono a questo flusso di aria, ma le vedremo nelle prossime lezioni, per ora ci concentriamo sulle forze e sui meccanismi che stanno alla base di questo flusso.

Applichiamo ora al polmone la solita equazione del flusso di una sostanza/fluido in un condotto, equazione che abbiamo già visto a proposito del flusso di corrente elettrica e del flusso di sangue. Un flusso di corrente/fluido è direttamente proporzionale a un gradiente di voltaggio/pressione e inversamente proporzionale alle resistenze. Applicando ciò ad un condotto in cui scorre un fluido, abbiamo che il flusso del gas è direttamente proporzionale al gradiente di pressione applicato e inversamente proporzionale

alle resistenze presenti. Le resistenze presenti le scomponiamo in due componenti: le resistenze del polmone e le resistenze della parete toracica.

C' è un altro punto importante che consideriamo in modo sintetico. Abbiamo parlato finora di stadi stazionari a fine espirazione e a fine inspirazione. E' ovvio però che i gradienti variano in modo continuo, per cui vi sono variazioni continue del gradiente e del flusso. Durante l' inspirazione la pressione transpolmonare aumenta in continuo passando da 4 mmHg di fine espirazione ai 7 mmHg di fine inspirazione. Stiamo considerando quindi i due estremi, le due situazioni stazionarie dove non c' è flusso, i muscoli si sono fermati e la pressione alveolare è 0 (pressione è 0 quindi non c' è flusso), è ovvio che tra le due situazioni esemplari vi siano tutta una serie di situazioni intermedie. Quindi ci sono variazioni di pressione di soli 3 mmHg che mi causano l' espansione dei polmoni. Durante l' espirazione la pressione transpolmonare diminuisce da 7 a 4 mmHg.

Ma vediamo come aumenta i continuo la pressione transpolmonare durante l' inspirazione e come invece diminuisce durante l' espirazione. Confronta slide pagina 324 dispensa. Nel grafico si osserva che i due cambiamenti della pressione alveolare e di quella intrapleurica non sono simmetriche perché via via che la pressione intrapleurica diventa più negativa e di conseguenza il gradiente transpolmonare diventa più grande, entra dell' aria nelle vie aeree. L' aria che entra riempie il volume aumentato del polmone e compensa la pressione diminuita, tanto che alla fine dell' inspirazione la pressione intralveolare è di nuovo 0. Quindi la pressione intrapleurica raggiunge un massimo di negatività a fine inspirazione, mentre la pressione alveolare a fine inspirazione è di nuovo 0. Questo spiega la divergenza delle due curve di pressione nel grafico. Questo per l' ovvio motivo che i polmoni rispetto all' aria atmosferica **non sono un contenitore chiuso**, per cui il gradiente di pressione alveolare torna ad essere 0 alla fine degli atti respiratori. A sua volta viceversa nell' espirazione la pressione transpolmonare diminuisce e la pressione alveolare durante l' espirazione aumenta, e poi a fine espirazione torna ad essere 0, perché l' aria esce.

La durata media di un ciclo respiratorio (inspirazione + espirazione) è 4 secondi, e questo spiega la frequenza a riposo di 15 atti respiratori al minuto.

L' ultima slide della lezione pagina 325 fa da riassunto di tutti questi processi. Da sottolineare come l' inizio dell' inspirazione sia segnato dalla contrazione dei muscoli inspiratori, ma l' inizio dell' espirazione a riposo non è segnato dalla contrazione dei muscoli espiratori. L' inizio dell' espirazione è segnato dal termine della contrazione dei muscoli inspiratori, e di conseguenza la parete toracica diminuisce di volume, i valori di pressione intrapleurica e transpolmonare ritornano quelli pre-inspiratori, i polmoni diminuiscono di volume, l' aria all' interno è compressa, la pressione alveolare aumenta, diventa maggiore di quella atmosferica con la conseguente uscita di aria.

N.B.: Tutti questi valori, fatti finora durante la lezione, si riferiscono al respiro a riposo; essi cambiano di molto durante lo sforzo fisico!

VOLUMI E CAPACITA' POLMONARI-VENTILAZIONE ALVEOLARE

L' aria che entra ed esce dai polmoni deve essere misurata. Per misurare il volume dell' aria che entra ed esce durante gli atti respiratori si usa uno strumento semplice detto spirometro. Nella slide 2 si vede una rappresentazione abbastanza datata di questo strumento, oggi si usano per la rappresentazione gli schermi dei pc, ma il principio di funzionamento resta lo stesso. La parte che è rimasta costante ancora oggi è costituita da un boccaglio in cui il soggetto respira. Il boccaglio comunica con una doppia campana, un doppio cilindro aperto, uno verso l' alto e uno verso il basso. Quello rivolto verso il basso galleggia in un intercapedine di quello rivolto verso l' alto. Tutte le volte che un soggetto inspira si sottrae aria dallo spazio chiuso e la campana va verso il basso, mentre quando si espira la campana va verso l' alto. La campana in alto che galleggia è collegata mediante una puleggia ad un sistema scrivente (oggi sostituito da sistemi elettronici, ma è giusto per far capire il concetto); tutte le volte che il cilindro va in basso, la penna va in alto attraverso la puleggia, per cui un' inspirazione la vediamo nel grafico tempo in ascisse volume in ordinate (slide 4) come una variazione verso l'alto. L' espirazione la vediamo invece come una variazione verso il basso. Se noi utilizziamo per la respirazione del soggetto aria contenuta in un contenitore chiuso, alla lunga sottrae ossigeno e immette anidride carbonico e questo se si fa a lungo comporta delle variazioni nella composizione dei gas che possono influenzare i risultati ottenuti. Questo non avviene se la campana ha un volume abbastanza grande; inoltre si può ricorrere a due espedienti. In primo luogo si può usare calce sodata che è una sostanza che si combina e assorbe l' anidride carbonica. Oppure si può mettere una valvola espiratoria nella parete della campana che faccia si che l' aria espirata non torni dentro ma dentro la campana ci vada nuova aria atmosferica. Ma questi sono accorgimenti tecnici, se si usa lo strumento per 5-6 atti respiratori non c' è la necessità di fare queste azioni correttive.

Definiamo ora una serie di volumi inerenti l' attività polmonare (cfr. slide 4). In ascisse abbiamo il tempo che per un atto respiratorio è di 4 secondi in media mentre in ordinate abbiamo i volumi di aria espressi in Ml. Si parte da un valore di 2500 Ml, questo valore corrisponde al valore dell' aria nei polmoni a fine espirazione di riposo/regolare/tranquilla. Questo ovviamente in media, cambia soggetto per soggetto entro un certo range. Il che vuol dire che nei polmoni, tutti e due assieme, noi partiamo ad inizio inspirazione con 2500 Ml di aria. La quantità massima di aria che può essere contenuta nei due polmoni è di 6000 Ml, quindi la quantità di aria nei polmoni al termine dell' espirazione è quasi la metà di quella massima che può essere contenuta. Quindi il volume che noi scambiamo con l' atmosfera in situazioni di riposo si chiama VOLUME CORRENTE A RIPOSO, dove

corrente vuol dire essenzialmente non volontario. Quindi specifichiamo a riposo perché corrente avviene anche non a riposo durante l' attività fisica, infatti noi quando corriamo non controlliamo coscientemente il respiro e l' aumento della frequenza e della profondità del respiro, non ci pensiamo. E' ancora volume corrente, ma non a riposo. Il valore di questo volume corrente a riposo (VC) è di 500 Ml in media, vale a dire il volume dell' aria contenuta nei polmoni passa da 2500 a 3000 Ml. Il volume corrente in corsa può essere 1000, 2000 Ml, quindi è opportuno prestare attenzione a questa distinzione. Il volume corrente quindi è variabile per diversi livelli di attività fisica, un po' sottraendo volume al VRE ma soprattutto al VRI. "Tidal volume" vuol dire "volume di marea", in ogni caso è traducibile come volume corrente. Se alla fine di un' inspirazione corrente, quindi partendo da 3000Ml, si forza VOLONTARIAMENTE l' inspirazione, cioè si continua ad inspirare alla fine di un' inspirazione corrente, si può arrivare al massimo di 6000 Ml, quindi si introducono 3 litri in più di aria nei polmoni. Questo volume, 3 litri, costituisce il volume inspiratorio di riserva detto anche volume di riserva inspiratoria. VRI, cioè il massimo volume inspirabile dalla fine della normale inspirazione (3000Ml). Viceversa, se dalla fine della espirazione corrente, cioè 2500Ml, si espira al massimo, cioè si forza l' espirazione attivando i muscoli espiratori, si riesce ad espellere qualcosa come 1300 Ml, che costituiscono il cosiddetto volume espiratorio di riserva o volume di riserva espiratoria. VRE, cioè il massimo volume espirabile dalla fine della normale espirazione. Notiamo quindi che anche espirando al massimo non riusciamo ad espellere tutta l' aria nei polmoni, restano circa 1200 Ml. Questo volume è detto **volume residuo**, VR, cioè il volume presente nei polmoni dopo un' espirazione massimale.

Perché non si riesce ad espellere gli ultimi 1200 Ml? Il motivo è strettamente legato ai rapporti tra polmoni-pleure-gabbia toracica, ed è dato dal fatto che **il polmone è vincolato alla gabbia toracica e la gabbia toracica non può restringersi più di tanto**. Una conseguenza di questo è il fatto che il volume residuo impedisce il collasso del polmone. Ma questa è la conseguenza, non la causa. Questo pone alcuni problemi perché i vari VC, VRI, VRE sono facilmente misurabili, mentre il VR e di conseguenza la CI e CFR non sono misurabili con lo spirometro.

Ci sono malattie in cui il volume residuo aumenta tantissimo, in generale nelle malattie polmonari ostruttive. Tuttavia la misura della CFR è particolarmente importante e quindi ci sono vari metodi per misurare il VR: il lavaggio dell' azoto, la diluizione dell' elio e la pletismografia corporea.

Capacità polmonari vuol dire semplicemente somma di volumi. Si parla quindi di capacità inspiratoria CI come la somma tra volume corrente e volume di riserva respiratorio (VC+VRI). La CI resta **sempre costante** perché quando il VC aumenta durante lo sforzo fisico, il VRI diminuisce di conseguenza. La capacità funzionale residua CFR invece è il volume presente nei polmoni alla fine di un' espirazione normale, cioè VRE+VR. Il volume residuo non è ovviamente una sacca d'aria chiusa, il ricambio molecolare avviene in ogni momento, sono permessi scambi gassosi tra un atto respiratorio e l' altro. Si chiama capacità vitale CV il massimo volume espirato partendo da un' espirazione massimale (VC+VRI+VRE) dove vitale significa somma di volumi che si possono scambiare attivamente, resta fuori solo il VR. La capacità polmonare totale CPT è invece il volume presente nei polmoni dopo un inspirazione massimale (VC+CV).

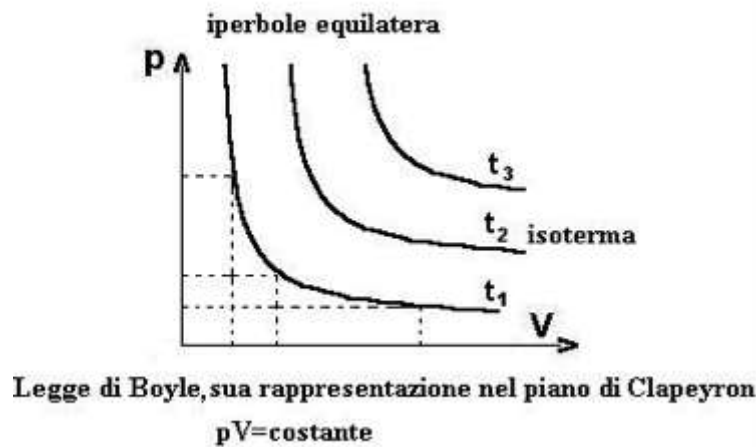
Il riassunto di tutti questi valori è contenuto nella slide numero 5.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 11/12/2012

Fisiologia I e biofisica 11 Dicembre 2012

Precisazione nei riguardi della Legge di Boyle (PV=k)

La dipendenza della legge di Boyle dalla temperatura è stretta.

Legge di Boyle, sua rappresentazione nel piano di Clapeyron
pV=costante

La funzione che lega le variabili di questa legge (Pressione e Volume) è rappresentabile sul grafico cartesiano come un'IPERBOLE EQUILATERA (cfr xy=k).

In ogni punto di quest'iperbole la pressione del gas (mantenuto a una temperatura costante) è inversamente proporzionale al volume da esso occupato.

Cambiando la temperatura del gas si otterranno curve spostate a destra o sinistra rispetto alla curva iniziale. A temperature maggiori (es T=500 K)la curva si sposta verso destra, a temperature minori verso sinistra(es. T=300 K).

Tuttavia bisogna ricordare che nella situazione del corpo umano, l'aria proveniente dall'esterno passa dalla bocca e dal naso e viene riscaldata nelle vie aeree fino a giungere a temperature poste in un range molto vicino a quello della temperatura corporea fisiologica (36,7-37°C). Non importa quindi la temperatura dell'ambiente esterno, che può variare anche di molto in base alle stagioni.

E' comunque vero che possono sussistere lievi variazioni della temperatura che l'aria inspirata raggiunge a livello polmonare, soprattutto correlati alla frequenza dell'atto respiratorio, ma comunque queste variazioni non sono significative.

Delle numerose curve corrispondenti alle varie temperature che descrivono la relazione della legge di Boyle, prendiamo in considerazione curve corrispondenti a temperature attorno ai 37°C.

Volume residuo

C'è la tendenza a definire il **volume corrente**(V_c)come il volume a riposo: esso invece corrisponde ad una gamma diversa di volumi in base a situazione di riposo o di attività. Il confine fra volume corrente e volumi di riserva (espiratori ed inspiratori) sta nella guida volontaria della respirazione.

Se forzo la respirazione esco dalla condizione di volume corrente, che quindi può essere ben di più dei 500mL.

Il **volume residuo**(V_R) è invece il volume d'aria che non può uscire dal polmone normale a causa dell'impalcatura del torace e dell'integrità delle pleure.

Un'evidenza di ciò sta nell'osservazione della situazione patologica definita *pneumotorace*: in questo caso infatti, il volume residuo si riduce, sebbene non scompaia mai totalmente. Nel collasso del polmone, assumendo che sia completo, l'aria non può uscire completamente per questioni anatomiche: l'albero polmonare ha infatti una geometria complessa, frattale, nella quale l'aria rimane intrappolata e non è espirata.

In termini numerici:

- il volume residuo normale è mediamente **1200** mL.
- Il volume residuo nel polmone collassato è invece circa **200-300** mL di aria, che permettono comunque al polmone di galleggiare*.

**Piccola digressione*: immergere in acqua il polmone è un metodo utilizzato fin dall'antichità per distinguere un polmone che ha respirato da uno che non si è mai espanso. Il polmone del feto è infatti compatto (con consistenza simile al fegato), non si espande: il sangue ossigenato proviene dalla circolazione placentare e bypassa la circolazione polmonare tramite lo shunt del Dotto di Botallo. Il polmone fetale quindi non galleggia. Questa prova viene detta DOCIMASIA IDROSTATICA.

Il volume residuo è quindi un'incognita, nel senso che non può essere misurato dalla prova spirometrica, in quanto per definizione non esce mai dal polmone.

In riferimento alla condizione di equilibrio di fine espirazione (slide7), ci troviamo in una situazione nella quale la forza retrattile elastica del polmone e quella espansiva della gabbia toracica inducono una pressione intrapleurica (P_{pl}) negativa di circa P_{pl}= -4mmHg. I polmoni contengono il volume espiratorio di riserva($\mathbf{V_{ER}}$) e il volume residuo($\mathbf{V_R}$), la cui somma costituisce la **CAPACITÀ FUNZIONALE RESIDUA**(**CFR**), aria che può essere sfruttata in condizioni particolari di mancata introduzione di nuova aria ossigenata.

$$\mathbf{CFR = V_{ER} + V_R}$$

Il volume CFR, che dipende dall'equilibrio fra le forze espansive e quelle retrattili (in particolare la sua quota corrispondente al volume residuo), può essere alterato da situazioni in cui questo equilibrio è modificato (alterazioni della gabbia toracica, dei muscoli inspiratori, dello stroma polmonare quali fibrosi, enfisemi, BPCO).

E' quindi importante poter misurare la CFR (la parte corrispondente al volume residuo è incognita).

Il volume residuo è calcolato indirettamente grazie ai seguenti metodi:

1. Lavaggio dell'azoto
2. Diluizione dell'elio
3. Pletismografia corporea

1)LAVAGGIO* DELL'AZOTO

* si intende eliminazione totale dell'azoto dei polmoni

Il dispositivo consta di un boccaglio collegato ad un recipiente (esso ha una capacità molto maggiore dello spirometro). Il paziente soffia nel boccaglio mentre l'operatore rifornisce l'aria inspirata di O_2, in modo che via via l'azoto polmonare venga sostituito dall'O_2 in entrata. Nel volume d'aria espirata ci sarà un certa % di N_2 che aumenta mano che esso viene sostituito dall'O_2 inspirato.

Se moltiplico il volume espiratorio totale (ad esempio $\mathbf{V_{et}}$=20L) per la concentrazione di N_2 ($\mathbf{C_{N2}}$) in questo volume , trovo il volume di N_2 iniziale($\mathbf{V_{iN2}}$)nel polmone.

$$\mathbf{V_{iN2}= V_{et}\times V_{iN2}}$$

(Se l'azoto si diluisce in 20 L di aria espirata, la sua concentrazione si ridurrà proporzionalmente)

Ottengo il volume polmonare iniziale*(**V_{pi}**) moltiplicando il valore trovato per 1,25 (data la concentrazione di N_2 nell'aria, pari allo 80%, il volume dell'azoto è 4/5 del volume dell'aria. Per trovare il volume dell'aria moltiplico quindi il volume dell'azoto per 5/4, ovvero 1,25).

$$\mathbf{V_{pi}=1{,}25\times V_{iN2}}$$

*per volume polmonare iniziale V_{pi} posso intendere sia CFR che il V_R, dipende dalle condizioni iniziali in cui si trova il soggetto. Posso infatti partire dalla fine di un'espirazione forzata e avrò come volume polmonare iniziale il volume residuo.

Digressione sull' AZOTO

- Etimologicamente: "senza vita"
- Gas inerte, non dà luogo a scambi cellulari
- Diffonde nel capillare alveolare

Nei riguardi dell'ultimo punto vi sono tre osservazioni importanti:

1. la prova del lavaggio dell'azoto andrebbe corretta prendendo in considerazione la parte di azoto che viene assorbita dai capillari (sottigliezza)
2. il processo diffusivo è maggiore a pressioni elevate (es: attività subaquee in acque profonde) e l'azoto si scioglie di più nei tessuti. Se il subacqueo non esercita la decompressione riemergendo velocemente in superficie, possono formarsi delle bolle di azoto che ostruiscono i vasi (embolia).
3. Se è presente a concentrazioni elevate nel plasma, ha un effetto negativo sulle membrane eccitabili. Esso viene trasformato in N_2O, in protossito di azoto e in diazoto che hanno effetti narcotizzanti e addirittura letali, se presenti a concentrazioni elevate.

E' quindi preferibile utilizzare un gas diverso non diffusibile, quale l'He. Esso tuttavia è presente in concentrazioni minime nell'aria e quindi per il lavaggio dell'elio si usano bombole apposite.

2)DILUIZIONE DELL'ELIO

L'elio è un gas inerte e non diffusibile.

Il soggetto è collegato ad uno spirometro, che contiene un volume noto iniziale (**V_1**) al quale è stata aggiunta una nota concentrazione iniziale di elio (**C_1**). IL soggetto, che nel polmone ha una quantità d'aria **V_2*** che vogliamo misurare, inspira ed espira nello spirometro, mentre l'elio entra nel polmone ad ogni inspirazione. Dopo pochi atti respiratori si giunge all'equilibrio di concentrazione di He fra il polmone e recipiente(**C_2**), l'elio si è infatti diluito anche nel nuovo volume V_2. Essendo il prodotto della concentrazione per il volume costante e impostando l'equazione

$$\mathbf{C_1\times V_1=C_2(V_1+V_2)}$$

$$\mathbf{V_2=(C_1-C_2)\times V_1/C_2}$$

*anche qui V_2 può rappresentare la CFR o il V_R

3)<u>PLETISMOGRAFIA CORPOREA</u>

Essa è un'applicazione della legge di Boyle.

In questa tecnica si richiede che il soggetto sia posto in una cabina a volume noto ($V_{cabinai}$): essa ha un boccaglio nel quale il soggetto respira. Si tara la pressione della cabina per variazioni note di volume, cioè oltre al soggetto inseriamo un cubo di volume noto (1 o 10 L) avendo i vari pazienti un peso diverso l'uno dall'altro (nda *non si capisce il senso della frase*)

Il soggetto inspira aria dall'esterno attraverso il boccaglio, i suoi polmoni si espandono rispetto alla solita condizione di partenza corrispondente a V_R(o CFR) di un valore **ΔV**. La pressione della cabina cambia raggiungendo il valore $\mathbf{P_{cabinaf}}$. Impostando l'uguaglianza secondo la legge di Boyle

$$P_{cabinai} \times V_{cabinai} = P_{cabinaf} \times (V_{cabinai} - \Delta V)$$

Misuro inoltre la pressione a livello del boccaglio, iniziale e finale

$$P_{boccai} \times V_{polmonii} = P_{boccaf} \times (V_{polmonii} + \Delta V)$$

Il ΔV della cabina è il medesimo ΔV dei polmoni (tanto diminuisce il volume d'aria nella cabina, tanto aumenta il volume dell'aria nei polmoni).

Mettendo a sistema le equazioni e svolgendo

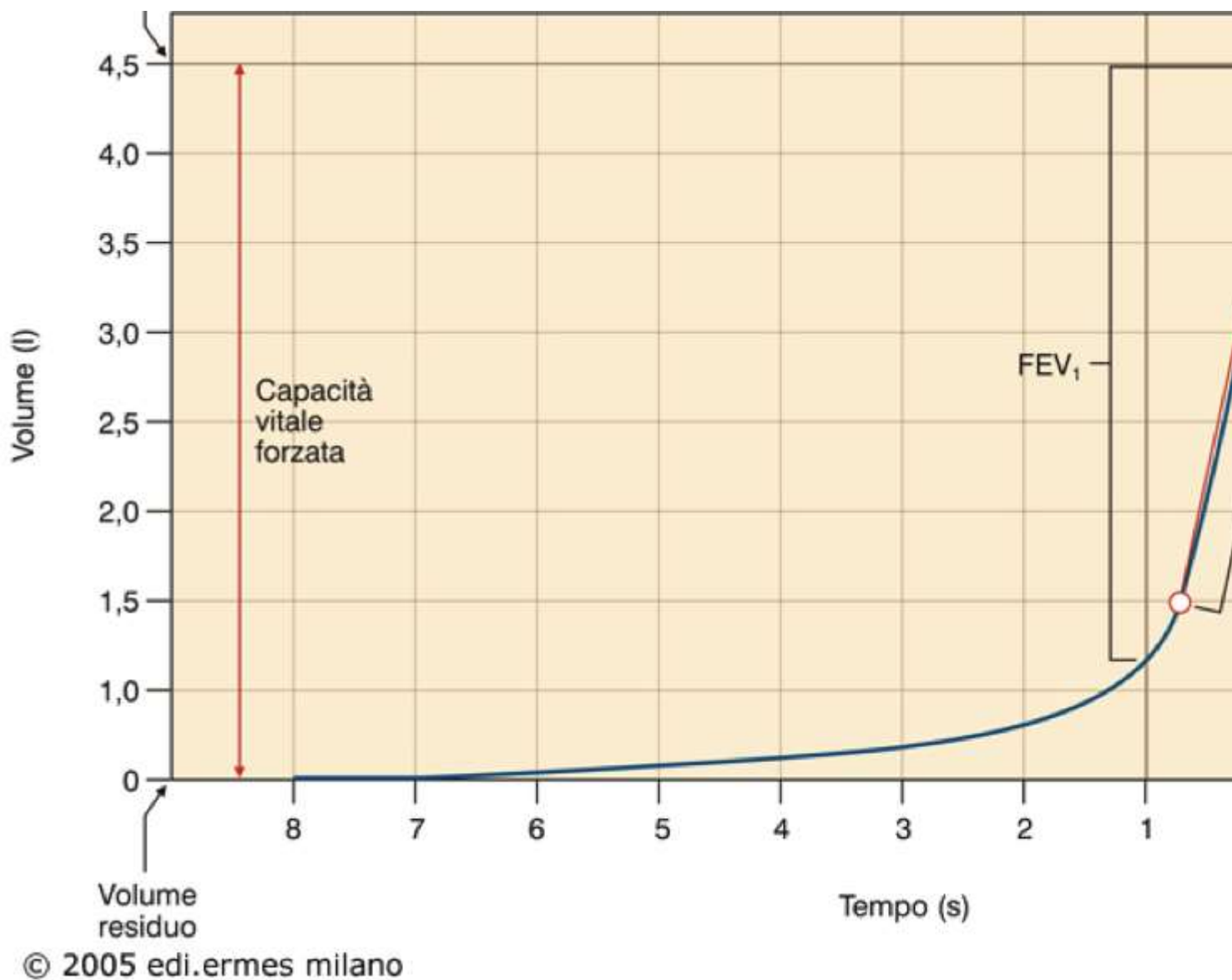
$Pb_i V_i = Pb_f (Vp_i + \Delta V);$

$Pb_i Vp_i - Pb_f (Vpi_i + \Delta V) = 0;$

$Pb_i Vp_i - Pb_f Vp_i - Pb_f \Delta V = 0;$

$Vp_i (Pb_i - Pb_f) - Pb_f \Delta V = 0;$

$$CFR = V_{polmonii} = P_{boccaf} \times \Delta V / (P_{boccai} - P_{boccaf})$$

RESPIRAZIONE VOLONTARIA

Per respirazione volontaria si intende la forzatura della respirazione.

Per misurare questa, ci si riferisce alla CAPACITA’ VITALE FORZATA(CVF).

Il termine vitale si riferisce al fatto che il volume residuo V_R (pari a circa 1,5 L) non esce, mentre il volume che si mobilita nell’espirazione forzata è pari a circa 4,5L e corrisponde alla CVF ed è ottenuto dopo un inspirazione massimale.

Queste misure sono dinamiche, non sono statiche come quelle di volumi e capacità che misuriamo alla fine di un normale atto respiratorio, ma dopo una respirazione forzata.

Le misure dinamiche si riferiscono a

- i Tempi in cui possiamo espirare questi volumi
- la quota di CVF che il soggetto riesce ad espellere nell’unità di tempo

Si definiscono quindi

- **FEV_1** (Forced espiratory volume 1*) o **VEMS** (volume espiratorio massimo al secondo**)
- **FEF** (flusso espiratorio forzato)o**FEV_{25-75}**
- **IT** (indice di Tiffeneau)

FEV_1 à espresso come percentuale della capacità vitale(solitamente l'80%)

FEFàL/sec

ITàL/sec

*1 sta per "durante il primo secondo"

**intendendo come "al secondo" il volume espirato durante il primo secondo

Rispetto alla capacità vitale massima la FEV_1 corrisponde alla percentuale di questa che il soggetto espelle nel primo secondo (ovviamente è una percentuale, ma è comunque esprimibile anch'essa in L/sec). Se il soggetto è normale, deve espellere l'80% della sua capacità vitale.

A questo punto il professore non riesce a dare un'unica definizione di $FEV_{25\text{-}75}$*, riporto per correttezza tutte quelle che ha detto, mentre sotto la definizione che il nostro libro dà dello stesso.*

$FEV_{25\text{-}75}$:

- Il volume che durante un atto respiratorio forzato, viene eliminato al 25 %
- il tempo nel quale viene eliminato il 25 e il 75 % del volume
- i litri al minuto nell'unità di tempo che corrispondono al 25 o al 75% della capacità vitale forzata
- quanto volume viene eliminato in un dato tempo che però deve corrispondere al 25% o al 75% della capacità vitale
- quanti litri al secondo corrispondono al 25% o al 75%

Definizione dal Berne e Levy(pag 499): *una velocità di flusso espiratorio calcolabile dallo spirogramma è la MEDIA DEL FLUSSO ESPIRATORIO MEDIO MASSIMO o* $FEV_{25\text{-}75}$*(FLUSSO ESPIRATORIO FORZATO DAL 25 al 75% della CV). Può essere calcolata automaticamente oppure dallo spirogramma dividendo la capacità vitale in quarti, segnando una linea dal primo (25%) al terzo(75%) quartile e misurandone la pendenza.[..] La velocità di flusso istantaneo quando rimane ancora da espirare il 75% della CV è chiamata* FEV_{75}*, quando ne rimane da espirare il 25* FEV_{25}

Invece $FEV_{25\text{-}85}$ corrisponde ai litri al secondo che rappresentano il 25 o il 75% della sua capacità vitale, individuabili nel grafico come i due punti agli estremi della retta rossa.

Si usa una misura derivata dalla VEMS, definita come IT (indice di Tiffeneau)

$$IT=FEV_1/CV$$

Dove CV è la capacità vitale, misura statica che si ottiene in momenti stazionari dell'attività respiratoria e misurabile dallo spirometro.

Non vi è differenza fra CV e CVF in condizioni normali, mentre in condizioni di ostruzione la capacità vitale forzata è minore (rimane più aria nei polmoni).

Si definiscono due tipi di Pneumopatie:

1. **OSTRUTTIVE** conseguenza di vari processi patologici che portano all'ostruzione delle vie aeree. Sono acute (es: asma) o croniche (es: bronchite cronica* ed enfisema**)
2. **RESTRITTIVE** conseguenza di processi che portano al restringimento e alla diminuzione della espansibilità polmonare. Si ritrovano solo forme croniche dovute a patologie del polmone(es: fibrosi***) o della gabbia toracica e della colonna vertebrale (cifosi elevate, tubercolosi ossea, rachitismo).

*Nella bronchite è il muco che si accumula ad essere causa di ostruzione

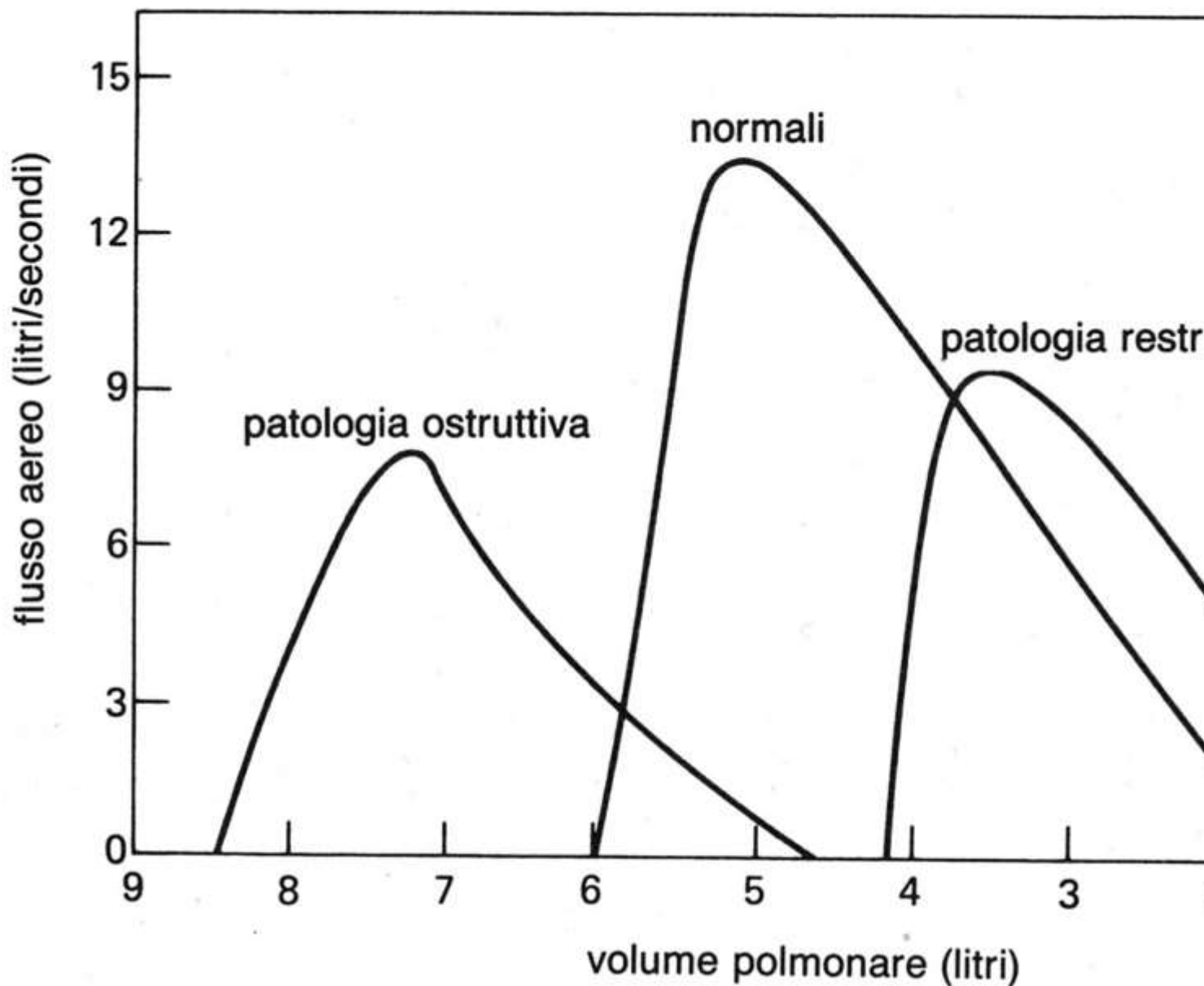
**L'enfisema consiste nella progressiva distruzione dei setti alveolari con formazione di bolle che sequestrano l'aria, che posso a loro volta rompersi e dare pneumotorace.

***come silicosi ed asbestosi, che causano una sostituzione della componente stromale del polmone con un materiale fibroso che ostacola il normale ritorno elastico dello stesso.

Nell'**ostruzione** l'indice IT è ridotto, in quanto c'è meno espulsione d'aria e la CV è ridotta mentre i valori di VEMS fanno in modo che l'indice risulti comunque ridotto. (nda *non chiaro*)

La capacità polmonare totale CPT è invece aumentata perché l'aria permane in maggior quantità nei polmoni, aumentando quindi il volume residuo.

In queste patologie ostruttive, è possibile una deformazione del torace che assume una forma "a botte"

Nella **restrizione** le vie aeree sono aperte, quindi IT è normale mentre CPT è ridotta.

Il grafico mostra l'andamento del Volume polmonare espresso in litri sull'asse delle x, mentre sull'asse y è posto il FLUSSO AEREO* in L/sec.

In una situazione di **patologia ostruttiva** si nota come la CPT è aumentata a valori di circa 8,5 L rispetto ai normali 6L, mentre in una **patologia restrittiva** il volume diminuisce a circa 4L.

Per quanto riguarda i valori sull'asse y, si nota come nella **patologia ostruttiva** vi sia una diminuzione del flusso che può essere comparato con una diminuzione della IT, mentre nella **curva restrittiva** per poter essere assimilare il flusso a IT il massimo dovrebbe mantenersi simile a quello della curva normale, mentre risulta qui diminuito.

Nella **curva ostruttiva** notiamo che nei pressi del massimo, la curva è più deformata rispetto alle altre.

*il flusso aereo non corrisponde né a IT né a VEMS, ma il grafico è comunque abbastanza esplicativo.

SPAZIO MORTO

[Deve essere ben distinto dal V_R(non solo dal punto di vista volumetrico, ma anche dal punto di vista fisiologicoà il volume residuo è aria sfruttabile per lo scambio)]

E' definibile come quella porzione del polmone (vie di conduzione e piccole parti degli alveoli) a livello dei quali non vi è scambio gassoso.

Gli spazi morti relativi alle vie di conduzione sono anche definiti come **spazi anatomici od obbligati**, in quanto gli scambi avvengono solo in corrispondenza della porzione anatomica polmonare definita come alveolo.

A questi si aggiunge quel numero di alveoli che è esclusa dal circolo sanguigno, in quanto l'aria arriva, ma la circolazione sanguigna non è presente momento per momento e lo scambio gassoso non avviene(**spazio morto alveolare**).

Alcune definizioni:

- VENTILAZIONE(al minuto):

$$\text{Ventilazione/min} = V_C \times F^*$$

* F sta per frequenza respiratoria (in atti al minuto)

Es: se V_C = 500 mL e F= 12 atti/minà Ventilazione=6000mL/min

Tuttavia, se esiste una zona che non scambia, una parte dell'aria inspirata non arriva agli alveoli di scambio perché rimane nello spazio morto. Ciò avviene nel primissimo atto respiratorio.

Dal secondo atto respiratorio, nelle zone in cui non c'è scambio, alla fine dell'espirazione rimane una quota di aria definita come **consumata****. Inoltre, ad ogni inspirazione, viene apportata all'alveolo una parte di quest'aria consumata.

**Il termine "consumata" si riferisce al fatto che l'aria inspirata non viene totalmente privata dell'O2 né arricchita totalmente di CO2, ma essa è "consumata" in quanto per i normali gradienti di diffusione dei gas da essa non viene più estratto ossigeno.

(SLIDE 13) L'aria consumata è qui rappresentata dalla quota di volume *violetto* e lo spazio morto anatomico è mediamente di 150ml. Ad ogni atto respiratorio corrente, il volume di **aria sfruttabile** è il volume corrente meno l'aria consumata (spazio morto).

Se, semplificando, poniamo il Vsfruttabile pari 450 mL, esso è quindi i ¾ del Volume corrente(qui supposto pari a 600mL, per comodità). Un quarto del volume corrente è invece aria consumata.

Quindi dalla formula della ventilazione ricaviamo quella della ventilazione alveolare

$$VENT_{ALV}/min = (Vc - spazio\ morto) \times F$$

Lo spazio morto è misurabile:

- con metodi simili a quelli per il volume residuo
- grazie ad indici correlati alle superfici corporee.

silde 15

Nella respirazione normale, vi è una relazione fra F e V_c: via via che aumenta o diminuisce la F il volume diminuisce ed aumenta rispettivamente (proporzionalità inversa)

TABLE 14-5 EFFECT OF BREATHING PATTERNS ON ALVEOLAR VENTILATION

Subject	Tidal Volume, mL/Breath	×	Frequency, Breaths/min	=	Minute Ventilation, mL/min	Anatom dead-sp Ventilat mL/mi
A	150		40		6000	150 ×
B	500		12		6000	150 ×
C	1000		6		6000	150 ×

Se ho:

- F=12 atti/min
- Ventilazione=6000 mL/min
- Spazio morto anatomico=150 mL

$Vent_{alv}$=6000ml-(12atti/min×150mL)=4200mL/min

Se invece ho:

- F=40 atti/min
- Ventilazione e spazio morto uguali a sopra

$Vent_{alv}$=6000ml-(40atti/min×150mL)=0mL/minà non c'è respirazione produttiva, non ci sono scambi

Infine se ho:

- F=6 atti/min
- Ventilazione e spazio morto uguali a sopra

$Vent_{alv}$=5100mL/min

Fino ad ora ci siamo riferiti allo spazio morto come anatomico, ma esiste anche uno spazio morto definito come SPAZIO MORTO ALVEOLARE

La somma fra spazio morto anatomico e alveolare viene definito come spazio morto fisiologico, tuttavia in questo caso il termine "fisiologico" si intende "escluso dalla funzione".

SPAZIO MORTO FISIOLOGICO=ANATOMICO+ALVEOLARE

Ci sono dei metodi di misurazione degli spazi morti.

Per lo spazio morto **anatomico** si utilizza il **metodo di Fowler**, simile a quello del lavaggio dell'azoto.

IL soggetto inspira O_2 e si misura la concentrazione di azoto in un'unica espirazione.

All'inizio dell'espirazione non c'è N_2, ma solo O_2 non assorbito dallo spazio morto; poi N_2 sale fino al livello dell'aria alveolare, in cui si è miscelato con l'O_2.

La comparsa dell'azoto e la sua scomparsa non sono definibili come caratterizzate da una cinetica "del tutto o nulla", ma segue una curva e non una relazione lineare.

Per lo spazio morto **fisiologico** si utilizza il **metodo di Bohr**. (*legge slide*).

Lo spazio morto fisiologico V_D è in rapporto col volume corrente V_E come la riduzione di CO_2 tra aria alveolare $_A$ e aria espirata $_E$ sta alla CO_2 nell'aria alveolare $_A$

Il volume corrente è tanto grande quanta minore è la concentrazione di Co2 nell'aria espirata, ovvero quando se ne produce di meno, ovvero quanto è maggiore lo spazio morto fisiologico.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 13/12/2012

Lezione di Fisiologia e Biofisica I del 13/12/12

Sbobinatore: Ilaria Vecchietti

LE RESISTENZE POLMONARI

Nella seguente lezione si parla dell'altro importante fattore che regola e determina meglio il flusso aereo durante la respirazione :La resistenza. Riferendoci sempre all' equazione di ohm del flusso,che ha al numeratore la variazione di pressione transpolmonare e al denominatore le resistenze . Spiega come le pressioni devono fare contro alle resistenze per spostare i volumi.

Le resistenze nei polmoni sono molto più complesse delle resistenze del circolo, che sono determinate dai vasi e dal loro contenuto, mentre nelle vie aeree abbiamo vari fattori in più,che corrispondono alle :**pareti del torace, con i muscoli e le coste**, e alle **resistenze che corrispondono al fluido che viene messo in movimento**. Si distinguono :resistenze *elastiche* e resistenze *non elastiche* e contemporaneamente resistenze *statiche* e resistenze *dinamiche*. Questi sono due modi completamente diversi di distinguere le resistenze in ambito respiratorio.

Le *resistenze elastiche*,rappresentate da strutture elastiche che si distendono e tornano alle loro dimensioni,quali le *vie aeree e la gabbia toracica, l insieme delle coste e dei muscoli che le muovono e l' insieme del polmone con i bronchi e i bronchioli,* determinano tutte resistenze elastiche all'espansione del polmone e pesano di più in condizioni *statiche* o di riposo. Quelle *dinamiche* invece pesano di più in condizioni di attività respiratoria sotto sforzo e riguardano non il contenitore, ma i *fluidi mossi* e quindi le *resistenze al loro passaggio* che sono dovute al calibro delle vie aeree e al flusso del contenuto che si oppone,non all'estensione del contenitore .Sono legate alle caratteristiche di viscosità dell'aria e al calibro delle vie.

Una misura diretta della resistenza non è facile in termini fisici e di laboratorio. Si usa una misura indiretta, di **distensibilità** (in senso lineare e bidimensionale) e di **compliance** (in senso tridimensionale e volumetrico, ovvero quantità di volume che varia per una data variazione di pressione).

Leggiamo il grafico.

Slide 2

La prima che si vede é la curva di compliance normale e l' altra più bassa rappresenta questa in una situazione in cui diminuisce. Quindi una curva normale è più ripida di una curva di ridotta compliance .In una curva normale di un polmone normale la variazione di volume per ogni variazione di pressione è maggiore di quanto sia in un sistema toracopolmonare in cui la compliance è diminuita .

Da cosa dipende la distensibilità? Per quanto riguarda il polmone bisogna distinguere due componenti della compliance: La **componente connettivale**, fatta da fibre collagene ed elastina,(ovviamente più elastina c è, più si avrà la tendenza ad ostacolare l' espansione ma anche a favorire il ritorno,mentre maggiore sarà la componente collagene tanto più rigida e meno elastica sarà la risposta del polmone alla contrazione dei muscoli) e la **tensione superficiale** (quella forza che si realizza al contatto tra un liquido, cioè il trasudato che riveste le vie aeree nel quale si scioglie il gas prima di arrivare al sangue,e un aeriforme,che è il gas).

Tutte le volte che c' è questo contattto tra liquido e aeriforme si esercita una forza (la tensione superficiale) che tende a far assumere alla superficie del liquido la minor estensione possibile.

Questi due fattori ostacolano l'espansione, quanto più la componente stromale del polmone fa resistenza all'espansione, quanto più è forte la tensione superficiale che tende a ridurre la superficie dell'alveolo, tanto maggior forza ci vorrà per vincerla. Quindi tutti e due fanno pare dei fattori che il lavoro polmonare (in termini di muscoli) deve vincere.

La tensione superficiale sarebbe un ostacolo molto forte per l'espansione del polmone e richiederebbe un'attività muscolare aggiuntiva tale che costerebbe molta energia (come si vede nei casi patologici.). Come conseguenza di ciò, l' evoluzione ha portato allo sviluppo di un dispositivo che riduce la tensione superficiale: **il tensioattivo**.

Nel polmone è il **surfactante** . Lo incontriamo a livello delle componenti epiteliali dell ‘alveolo (pneumociti di tipo I ,cellule basse e pavimentose attraverso cui passa l’aria e **pneumociti di tipo II**,cellule cuboidi basiprismatiche che contengono corpi lamellari che vengono secreti e corrispondono alla sostanza tensioattiva). Il surfactante è una sostanza lipidica formata da un composto della fosfatidilcolina e della lecitina unite e a due molecole di acido palmitico. Il 90% di questo tensioattivo è costituito da lipidi (a questi è associata la funzione di ridurre la tensione superficiale) mentre il 10% è proteico (queste proteine sono diverse e importanti per la regolazione della quantità di surfactante prodotto e per la sua eliminazione dall’alveolo).

Di fatto il surfactante riduce la tensione e facilita l’espansione del polmone ad ogni atto respiratorio. La misura quantitativa e qualitativa della sua efficacia si osserva nelle situazioni in cui esso manca. Che cosa succede?

Ne è un esempio eclatante il neonato prematuro (fino alla 24 esima settimana di gestazione): qui le cellule di tipo 2 non sono ancora pronte e in grado di produrre il surfactante e la prova che questo serve nel ridurre l’impegno dei muscoli è che il neonato va incontro alla *Sindrome da stress respiratorio* (a volte mortale se non è trattata) la quale dà luogo ad un quadro anatomo-patologico che corrisponde alla *Malattia delle membrane ialine* . Presa invece la situazione a priori, se c’è rischio di parto prematuro, si tratta la gestante con cortisonici che passano attraverso il circolo nel feto e accelerano la crescita e la maturazione degli pneumociti di tipo II, oppure si somministra dopo il parto uno spray per aerosol al neonato, che sostituisce il surfactante naturale (non si parla di assorbimento ma di sostituzione del tensioattivo per somministrazione orale).

Slide 5

Passando oltre a questa digressione, la scomposizione della **compliance** nei due fattori legati alla componente dell’**impalcatura stromale del polmone** e a quella dovuta al **tensioattivo** (che,com’è ovvio,nei casi normali c è),quello che vediamo nella curva pressione-volume qui a lato, è il risultato della difficoltà all’espansione ridotta dal tensioattivo.

La tensione superficiale seppur ridotta dal tensioattivo,nel normale tempo,si può eliminare in modo da studiare separatamente i due fattori (**tensione superficiale** vs **componente elastica e collagena)** sostituendo l’aeriforme con un liquido. Questo può essere fatto in un polmone da cadavere ,ovviamente, non essendo condizione compatibile con la vita ,e sperimentalmente è un osservazione molto importante.

Slide 4

Nel caso della slide ciò è stato fatto usando un polmone di ratto (infatti vediamo che i volumi sono molto più bassi e anche le pressioni).

Quello che ci interessa osservare è la forma della curva,che è uguale a quella umana e il suo comportamento. Quando il polmone è normalmente a contatto con aria,o quando sperimentalmente un polmone escisso viene gonfiato con aria, la curva di distensione ovvero la curva pressione-volume ha questo aspetto sigmoide. Guardiamo la curva in nero, compliance del solo polmone, quella nera è la curva di andata ovvero riguarda l’inspirazione e quella in rosso è di ritorno, riguardante l’espirazione, entrambe sono a destra. Le altre due curve invece, che sono molto vicine tra loro,stanno a sinistra e mostrano quando il polmone (escisso) è riempito di un liquido (soluzione fisiologica , H_2O con 9 x 1000 di sale). Quindi la cosa messa in rilievo è il riempimento di liquido rispetto al riempimento di aria. La differenza sostanziale è che la curva del riempimento con liquido è più ripida,il che indica un aumento di compliance, che vuol dire che quindi la tensione superficiale che elimino nella curva di sinistra dà un contributo sostanziale alla distensibilità. Questo è il significato. E’ il classico esperimento che permette di separare i due fattori determinanti la compliance, in cui riempiendo il polmone di acqua si elimina la tensione superficiale.

Più importante ancora è che in questo esperimento, anche senza la prova dell’acqua, si può osservare il comportamento diverso della curva di espirazione rispetto a quella di inspirazione. Questo aspetto diverso si chiama **isteresi**. Le curve sono diverse nel senso che la media dell’una è diversa dalla media dell’altra. È questa una situazione di isteresi (in generale: Situazione di un campo di forze in cui lo stato attuale momento per momento del sistema, risente un ritardo che dipende non solo dallo stato attuale ma contiene la storia di quello che è successo prima.)

(Il Prof. cita anche Wikipedia : L'**isteresi** è la caratteristica di un sistema di reagire in ritardo alle sollecitazioni applicate e in dipendenza dello stato precedente. **Isteretico** è il comportamento del polmone isolato in cui venga insufflata aria. La relazione pressione/volume che si ricava in tali condizioni sperimentali, permette di identificare una marcata differenza di comportamento in insufflazione ed in svuotamento, con pressioni molto minori a parità di volume in fase di svuotamento rispetto alla fase di riempimento. La stessa curva si può disegnare se invece che insufflare aria nel polmone lo si posiziona in un recipiente a tenuta d'aria, successivamente svuotato per mezzo di una pompa. Le pressioni registrate in tal modo da un manometro, solitamente ad acqua, collegato alla pompa saranno negative.)

Il sistema polmone quindi reagisce in modo diverso alla stessa forza applicata… Resta da capire il perche.

E’ la tensione superficiale corretta dal tensioattivo che spiega l’ isteresi. Il motivo è che, per la legge di Laplace, è più difficile espandere un palloncino piccolo (un alveolo piccolo), che non svuotare un palloncino grande (alveolo grande).Questo perché, a parità di tensione superficiale, la pressione che si genera all’interno di una sfera è inversamente proporzionale al raggio, quindi costa più forza (ascisse) espandere alveoli piccoli che non svuotare alveoli grandi. La spiegazione è legata al fatto che c è una asimmetria.

Questa curva asimmetrica è spiegata dalla legge di Laplace, il tensioattivo fa parte delle considerazioni. Cosa succede quando non c è il tensioattivo? Le curve sono spostate ulteriormente verso destra, il che implica tanta fatica con tanta attività muscolare per niente.

E’ quello che succede nel neonato con poco tensioattivo o nell’adulto con *Sindrome da stress respiratorio* che provoca affaticamento e lavoro muscolare molto aumentato per vincere la tensione superficiale. La curva più ripida rappresenta la situazione in assenza di tensione superficiale e in assenza di tensioattivo.

Si può descrivere anche un'altra caratteristica del tensioattivo. Esso fa anche altre due cose legate sempre alla funzione di ostacolo alla tensione superficiale. Succede durante la respirazione che per motivi casuali vari, ci sia un’oscillazione momento per momento tra alveoli espansi ed alveoli meno espansi (in base alla posizione e a fattori gravitazionali,schiacciamento di alcune parti del polmone ecc..) succede che momento per momento alcuni alveoli siano più piccoli e altri più grandi e succede che per la legge di Laplace (che quando l’alveolo è più piccolo, siccome a parità di tensione superficiale la pressione è inversamente proporzionale al raggio, quando il raggio è più piccolo l’aria all’interno degli alveoli più piccoli ha una pressione più alta e quindi passa e va a svuotarsi negli alveoli più grandi).Questa tendenza allo svuotamento degli alveoli più piccoli nei più grandi a livello teorico farebbe sì che alla fine rimanesse solo un mega alveolo con danno al rapporto della perfusione ,e danni strutturali, vista la delicatezza dell’alveolo stesso. Ma ciò non si verifica perché, vedendo la figura, la situazione reale è che la pressione tende a essere uguale,via via che l’alveolo si rimpicciolisce e questo è dovuto alla presenza del tensioattivo: siccome c’ è la stessa quantità di tensioattivo, la concentrazione di tensioattivo aumenta in rapporto alla superficie e quindi questo mantiene la pressione costante. Quindi, in sostanza, per ridurre il lavoro respiratorio il tensioattivo (il cui quantitativo è uguale in ogni alveolo) riduce di più la tensione degli alveoli più piccoli ed evita che in questi si crei una pressione maggiore (questo discorso si riferisce ad alveoli contigui durante tutto il ciclo respiratorio). Altro risultato della presenza del tensioattivo è che durante l’espirazione riduce e previene la tendenza dell’alveolo al collasso (e questo si riferisce all’alveolo in assoluto durante l’ espirazione).

L'altro fenomeno meccanico (rapporto meccanico tra alveoli) è quello della **interdipendenza**, ed è legato alla struttura anatomica. Molti alveoli hanno in condivisione la parete, sono legati l’uno all’altro, e alla fine poi tutti fanno capo alla pleura viscerale. Sono interdipendenti tra loro appunto. Questo, insieme alla presenza del tensioattivo è l’ altro dispositivo strutturale che riduce la tendenza a collassare del polmone, tendenza legata al fatto che il polmone è elastico.

La curva introduttiva pressione-volume che abbiamo visto ,viene fatta per insufflazione d’aria in modo quasi naturale, ma con la grossa differenza che viene generata una pressione positiva mentre nella realtà il gradiente di pressione che genera il flusso aereo è una pressione sub-atmosferica, quello che fa entrare aria infatti è una pressione che succhia aria, che attira aria a pressione atmosferica. Invece quello che abbiamo visto in tale slide è naturale nel senso che noi insuffliamo aria, ma non è naturale perchè in questo modo noi facciamo una pressione positiva, è quindi un approccio che non corrisponde esattamente alla dinamica reale del polmone del vivente.

Slide 8

Mettendo il polmone escisso e collegato allo spirometro tramite una canula, in un contenitore sigillato ed esercitando con una pompa aspirante una sottrazione di aria e quindi di pressione all’interno del contenitore, si ha una depressione di superficie pleurica,esercitando una pressione negativa, una depressione sul polmone. Si ottiene una curva di espansione inspiratoria ed espiratoria che somiglia a quella che abbiamo visto per insufflazione , ma è più naturale. Ovviamente qua abbiamo valori di pressione negativa com’è veramente la pressione intrapleurica, mentre la curva di Berger ha valori diversi ma la forma sigmoide della curva e l’isteresi si somigliano. La grossa differenza è che nel caso della depressione abbiamo dei valori negativi in ascisse (-5cm d’acqua).

Slide 9

Certo in un soggetto normale ovviamente non si possono effettuare questi esperimenti, le misure in vivo non si fanno così, né insufflando né con depressione della pleura viscerale. Si fanno mediante un palloncino facilmente espansibile collegato a un manometro che si fa deglutire e si regola l’altezza nell’esofago in modo che rimanga nell’esofago intratoracico e che sia compreso all’interno delle pleure. Il palloncino si trova così alla stessa pressione che esiste tra le pleure. Si ottiene una curva di questo genere . Un’altra curva pressione-volume dove in ascisse ma soprattutto in ordinate, i valori arrivano a livelli molto alti, 6 litri di capacità polmonare totale. La forma non è proprio sigmoide ma l’andamento è simile. Questa è la curva pressione volume che si registra nell’uomo con il palloncino endoesofageo. La cosa molto importante è che non venga in mente di dire che la pressione intrapleurica è -5 cm di acqua o -4 ml di Me ,quella è infatti la pressione in un dato livello, in un dato momento, qua si vede infatti

che la pressione endoesofagea arriva fino a -35, perchè il -5 vale per la respirazione di riposo. Ovviamente non arriveremo mai alla capacità polmonare totale o al massimo della capacità vitale in un respiro normale. Per un respiro che arrivi fino a questo livello, cioè a riempire completamente i polmoni, chiaramente siamo in misure forzate di inspirazione. Via via che aumenta la contrazione muscolare e quindi l'espansione della gabbia toracica, la pressione intrapleurica, come tendenza aumentata di questo elastico che è il polmone a tornare su se stesso, aumenta, aumenta in valore assoluto, nel senso che diventa più negativa. Come se tirando un elastico noi lo mettiamo in tensione, poi quando lo lasciamo andare questo torna di più di quando l'abbiamo tirato.

La figura confronta la **compliance del polmone normale** ottenuta con manometria esofagea, con **due situazioni patologiche** che sono quelle tipiche delle pneumopatie rispettivamente *ostruttive* e *restrittive*. Nelle forme *ostruttive* (es. enfisema ,bronchite cronica..) c'è un aumento del contenuto aereo e del volume polmonare (con tanto di deformazione tipica a botte del torace nell'enfisema). La compliance è quindi aumentata, perche è una misura relativa ai volumi. E' più grande ma ha un escursione molto piccola. Più grande vuol dire più ripida, che si situa a valori più alti e volumi maggiori. Nelle forme *restrittive* (come la fibrosi) la compliance è invece minore, si espande poco.

Per ora ho parlato di compliance *del polmone*, ma siamo partiti dal punto che questa valutazione delle resistenze di distensibilità volumetrica, la possiamo applicare anche alla *parete toracica.*E questo come lo facciamo? (parliamo di valutazioni statiche).

Guardiamo la rappresentazione.

Slide 10

Nelle tre curve osserviamo la distensibilità del polmone (che è di fatto la curva della manometria esofagea invertita di segno ,perchè si sta parlando di una curva di rilasciamento, quindi di ritorno dall'espansione). In altri termini, si fa respirare il soggetto fino al massimo della capacità polmonare e poi gli si fa rilasciare il respiro contro un boccaglio chiuso da un elettrovalvola in corrispondenza del quale c'è il manometro che misura la pressione. La curva che si misura è quella in blu, cioè quella del sistema toracopolmonare, nelle varie condizioni di rilasciamento. Quella in rosso è estrapolata dalla manomentria esofagea invertita di segno e vi si misurano via via le pressioni alla bocca e il ritorno dall'espansione massima fino alla espirazione massima del torace.I segni sono come sappiamo, invertiti, sono i segni della variabile in ascisse, che è la pressione registrata alla bocca (sono tutte situazioni in cui si respira solo con la bocca,tutto il flusso aereo passa da lì). La curva in verde è estrapolata (l'unica misurata è la prima,in blu, cioè le pressioni registrate a un boccaglio alle vie aeree dopo aver riempito al massimo le vie aeree). Che cosa succede: Si fa arrivare al massimo dell'inspirazione e poi si richiede al soggetto di rilasciare e si registra una pressione di una 50ina di cm di acqua, 49 nello specifico esperimento.

Dal valore di questa curva in blu misurato nell'esperimento si può ricavare, sottraendo il valore corrispondente della manometria esofagea (curva rossa), che la pressione di rilasciamento è dovuta per 40 cm di acqua al polmone (ovviamente espanso al massimo), il quale tende a tornare su stesso. In questa situazione estrema anche la parete toracica, che a riposo tende ad espandersi,(-4;+4),qua invece,al massimo dell'espansione, se la lasciamo andare tende a ridursi come volume, quindi esercita una pressione aggiuntiva di 9-10 quindi 49 -50 cm di acqua, di cui la maggior parte sono dovuti al ritorno elastico del polmone. Importante è che quindi anche la parete toracica tende poi a riduzione di volume quando è portata al massimo dell'espansione. Se noi facciamo progressivamente svuotare il polmone (apriamo l'elettrovalvola per un po' e poi la richiudiamo) fino a un livello che sappiamo corrispondere al volume presente alla fine di un inspirazione,(che corrisponde a circa il 50% più 5 % quindi 55% della capacità vitale) allora a questo livello, il polmone ha ancora la tendenza a collassare ed è una tendenza che corrisponde a 9 cm d' acqua (di pressione positiva esercitata dal polmone. Si misura alla bocca:9 , ma 9 è anche alla manometria esterna quindi le curve corrispondono). Mentre il torace eserciterà 0. Questo ci dice che al volume inspiratorio di un'inspirazione corrente, il torace è al suo equilibrio, non tende nè ad espandersi nè a ridursi di volume, perchè tutta la pressione che fa uscire l'aria è dovuta al ritorno del polmone che è molto meno rispetto alla capacità vitale totale (che corrisponde a circa 9).

Il livello successivo a cui fermiamo l'espirazione richiudendo l'elettrovalvola, corrisponde a circa 35 . Corrisponde cioè a quella misura (circa 35% della capacità vitale) che è la *capacità funzionale residua,* cioè la somma tra *volume di riserva espiratorio* e *volume residuo*. A questo livello se guardate la curva (polmoni più gabbia toracica) che stiamo registrando è a 0, perchè siamo al livello da cui siamo partiti, in cui le due pressioni si equivalgono. Cioè esiste una tendenza ridotta quasi al minimo del polmone al collasso ed esiste una pressione opposta, la gabbia toracica ,che tende ad espandersi perche è sotto al suo equilibrio (sotto al livello in cui è in equilibrio tra espansione e ritorno). Questo è il punto in cui la curva delle pressioni di rilasciamento torace più polmone passa allo 0. Ovvero il punto di equilibrio del sistema torace polmone. Se arriviamo al massimo, cioè al volume residuo alla fine del volume massimo del volume espiratorio di riserva, la pressione che registriamo è negativa (e qui è -42) e in questo caso il polmone non fa quasi niente. E' vicino al collasso, che avremmo, se togliessimo anche le pleure, se facessimo entrare aria nelle pleure . Però questo non succede e ci dà anche la misura di quanta pressione esercita un polmone quando passa dal volume residuo allo pneumotorace, che è pochissimo, cioè 2. Quindi il polmone in questa condizione di volume residuo ha ancora la tendenza ad esercitare pressione su quella poca aria che c'è dentro. Questa è la pressione che determina, quando le pleure sono rotte, lo pneumotoarace. La gabbia toracica in queste condizioni di massima attività dei muscoli espiratori a fine espirazione, esercita una pressione negativa cioè tende ad espandersi. Questo ci permette di ripartire i valori di pressione e il loro segno tra il polmone e la gabbia toracica.

Per finire, vediamo un'altra condizione, ultima figura. **Slide 11**

Questa serve al di là dei numeri, per togliere dubbi che quei valori ristretti -4;+4 e -5;+5 siano l'ambito in cui variano le pressioni polmonari. Perchè queste sono curve pressione volume in condizioni di sforzo massimo. Questa è una curva di rilasciamento, cioè da massimo sforzo inspiratorio da cui si parte poi da lì i muscoli non fanno niente, sono queste, appunto, le pressioni di rilasciamento. Le troviamo con un po' modificata la tendenza, ma la curva equivalente sarebbe questa, la curva di pressione di rilasciamento dell'intero sistema toracopolmonare (il fatto che sia più ripida dipende da come sono le ascisse). La misuriamo alla bocca in vivo come prima, ma qui al contrario di prima in cui inspiriamo al massimo e poi lasciamo andare,qui siamo in condizioni di sforzo, sempre misure statiche, sempre misuriamo la pressione che arriva alla bocca che è uguale a quella che arriva agli alveoli.

Se noi partiamo dal livello di equilibrio del sistema, cioè dalla capacità polmonare residua, che è il 35 % di capacità vitale (35% è mediamente il valore percentuale di capacità vitale corrispondente al livello di capacità funzionale residua). Se noi partiamo da questo livello, e partendo da fine espirazione corrente esercitiamo il massimo sforzo inspiratorio, (ovvero partiamo dal centro di questa curva rossa e andiamo verso il massimo possibile di inspirazione) la pressione che registriamo alla bocca è negativa ma non di questi 44. Diventa negativa di valori ancora più alti,diventa -110. Questa è la pressione di massima inspirazione partendo da livello di riposo. Se poi invece partendo sempre da fine espirazione facciamo un massimo sforzo espiratorio e cerchiamo di buttare fuori aria contro l'elettrovalvola, allora esercitiamo una pressione positiva (pressione di rilasciamento massimo è 49; 50). Qua arriviamo a 160. Non sono importanti i numeri. Se invece poi partiamo non dalla linea tratteggiata, che è il livello di riposo,ma partiamo dal riempimento totale, cioè capacità vitale totale, 100% a questo punto, se noi facciamo un massimo sforzo espiratorio, cercando di buttare fuori il più possibile, la pressione qui arriva addirittura a 230 cm d'acqua. Quindi enorme variazione rispetto alle variazioni di riposo. In ordinate c'è il volume, sia pure come % di capacità vitale. E notate che risponde alla legge di Boyle Mariotte , perche siamo in una situazione chiusa,in cui il soggetto respira contro una valvola chiusa quindi polmoni e vie aeree si comportano come comanda la legge di B.M. In altri termini la pressione aumenta ma abbiamo questi 0 perché partiamo da condizione di massima inspirazione, ma il flusso è 0, (quindi partiamo da 0 non da 49). Partiamo da fine inspirazione forzata quindi pressione 0. La pressione delle vie aeree non la pressione transpolmonare. Con sforzo massimo si arriva a 230 ma il volume cala. Cioè esercitiamo sul contenuto di polmone e vie aree, una pressione che obbedendo alla legge di Boyle fa diminuire il volume. Se siamo in condizioni tali da misurarlo, il volume si riduce. Naturalmente qua se siamo in espirazione massima non si può andare verso sinistra, perchè siamo al massimo, ma se andiamo verso sinistra, cioè nella ispirazione al contrario, quando partiamo da espirazione massima cioè volume residuo, arriviamo a creare una pressione intralveolare registrata alla bocca che diventa addirittura -140. Sempre in condizioni chiuse, per lo stesso motivo simmetrico di validità della legge di Boyle, il volume aumenta, un pochino, 0 di capacità vitale cioè volume residuo e diventa qualcosa come il 10%. Il senso è che non è 0 che si espande,ma è il volume residuo che si espande un po'. Queste sono le condizioni in cui vige la legge di Boyle.

Facciamo un breve riferimento alle curve tratteggiate: Sono le curve legate all'attività aggiunta, cioè all'attività forzata rispetto a quella di rilasciamento. Perché ogni punto della curva tratteggiata è la somma algebrica della curva blu e della curva rossa. Allora le curve blu sono la pressione massima inspiratoria o espiratoria sommata alla pressione di rilasciamento. Mentre se io faccio una sottrazione in termini matematici non sperimentali, ottengo le curve tratteggiate che sono la sottrazione delle curve totali in blu meno le curve di rilasciamento. In altre parole,rappresentano l'attività della muscolatura da sola nell'inspirazione e nell'espirazione. Quindi in un caso la pressione massima inspiratoria e nell'altro la pressione massima espiratoria.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 14/12/2012

Lezione di Fisiologia 1 e biofisica 14/12/2012

Sbobinatore: Chiara Girotto

Revisore: Giulia Caltran

Professore: Carlo Capelli

BIOENERGETICA E FISIOLOGIA DELL'ESERCIZIO

Lo scopo della lezione è essenzialmente quello di spiegare come gli **adattamenti metabolici**, ovvero l'aumento del consumo di ossigeno in relazione all'aumento del carico esterno, cioè dell'intensità dell'esercizio, in un certo modo siano resi possibili dall'**adeguamento di alcuni parametri cardiovascolari.** *(I principali obiettivi della lezione di oggi sono elencati nella diapositiva 2)*

(diapositiva 3)

Quando iniziamo un esercizio, in questo caso di intensità moderata in un soggetto con fitness media, il consumo di ossigeno comincia a salire, come indicato dalla linea verticale tratteggiata.

La **richiesta metabolica sale istantaneamente** ed è dettata dalla velocità di contrazione, dunque dal turnover di ATP nel muscolo striato scheletrico dei muscoli che sono reclutati. Il **consumo di ossigeno** invece ha una certa inerzia e ci mette del tempo a raggiungere quello che viene chiamato **"stato stazionario".** In certe condizioni di esercizio ad intensità moderata, questo livello di consumo di ossigeno rimane costante per svariate decine di minuti e, una volta raggiunto, la quantità di ATP che viene idrolizzata per eseguire e mantenere la contrazione è esattamente rimpiazzata dalla quantità di ATP che viene sintetizzata per via ossidativa. La **velocità di risintesi ossidativa di ATP eguaglia la velocità di idrolisi**, per cui la concentrazione di ATP rimane perfettamente costante. Rimaneva costante anche quando il consumo di ossigeno stava salendo, ma per altri motivi sui quali sorvoliamo in questo momento.

Il livello di stato stazionario (inteso come consumo di ossigeno in litri al minuto) dipende ovviamente dall'**intensità dell'esercizio**, cioè dal carico esterno, quindi c'è un'intera gamma di consumi di ossigeno allo stato stazionario che noi possiamo raggiungere in funzione dell'intensità dell'esercizio. Tant'è vero che se noi eseguiamo più volte l'esperimento di far pedalare un soggetto per 4-5 minuti su una bicicletta ergometrica, sulla quale si può fissare la potenza meccanica esterna contro cui pedalare, e misuriamo il consumo di ossigeno allo stato stazionario, si può vedere che esiste una relazione lineare tra il carico meccanico esterno, cioè la potenza meccanica esterna, e il consumo di ossigeno allo stato stazionario.

Questa relazione lineare ad un certo punto si interrompe in quanto si raggiunge il massimo consumo di ossigeno individuale, che in parte è allenabile (partendo da uno stato di completa sedentarietà si può raggiungere al massimo un aumento di consumo di ossigeno del 20%), ma dipende essenzialmente da caratteristiche ereditarie, dunque è specifico per ciascun soggetto.

Lo scopo quindi della lezione è mostrare come le variabili cardiovascolari si adeguino in funzione del carico meccanico esterno per sostenere il consumo di ossigeno allo stato stazionario per una gamma di intensità sotto-massimali e come queste stesse limitino il massimo consumo di ossigeno.

-

-

ADEGUAMENTO DELLA VO2 MAX IN FUNZIONE ALL'INTENSITA' DELL'ESERCIZIO

A livello del mare, cioè in condizioni normossiche, ciò che limita principalmente (circa per il 70%) il massimo consumo di ossigeno (Vo2 max) è la massima gittata cardiaca. Questa moltiplicata per la concentrazione arteriosa di ossigeno dà il maximal oxigen delivery, cioè il massimo trasporto di ossigeno. Una persona che abbia un'elevata gittata cardiaca è plausibile che abbia anche un elevato Vo2 max. Fra tutti i fattori che contribuiscono a definire il valore di Vo2 max, la massima gittata cardiaca è il più importante, pesa per il 70%. Immaginando di raddoppiare la massima gittata cardiaca, l'aumento di Vo2 max dovrebbe essere del 70%.

La Vo2 max può essere considerata come una misura del benessere dell'apparato cardiovascolare, in quanto se l'apparato cardiovascolare ha delle funzioni di pompa non ideali (ad esempio per cardioscompenso, anemia) ciò che ne risente per prima è la Vo2 max, ossia la massima capacità aerobica e quindi la capacità di risintetizzare ATP nell'unità di tempo.

(diapositiva 5)

Il grafico dimostra come il massimo consumo di ossigeno sia molto diverso in diversi tipi di soggetti.

- L'asse delle ascisse indica il lavoro
- L'asse delle ordinate mostra il massimo consumo di ossigeno in valore assoluto
- I valori tra parentesi sono valori standardizzati di consumo di ossigeno diviso per la massa corporea

Una popolazione sedentaria, giovane (20-25 anni), magra e sana ha un Vo2 max relativo di 30-35 ml/min kg che con l'allenamento può aumentare fino a 45 ml/ min kg. Tuttavia non potrà mai arrivare, con il solo allenamento, agli 85 ml/ min kg di un atleta di resistenza.

Ciò dimostra come la Vo2 max sia una caratteristica individuale e come pure lo sia l'ambito dell'esercizio sotto-massimale.

(diapositiva 6)

FATTORI CHE DETERMINANO (LIMITANO) VO2 MAX

Il **principio di Fick**, applicato al consumo di ossigeno, mette in relazione il consumo di ossigeno nell'organismo allo stato stazionario con le variabili cardiovascolari, che spiegano la differenza di Vo2 max tra un soggetto sedentario ed un atleta ed che è valido per ogni singolo respiro.

Vo2 max=Vs Fh DO2av

Il consumo di ossigeno misurato in un minuto equivale al prodotto di 3 diversi fattori:

1. **Volume di eiezione sistolica**, cioè il volume di sangue nel ventricolo che il cuore pompa nella circolazione sistemica ad ogni ciclo (assumendo gittata sistolica dx e sx uguali)
2. **Frequenza cardiaca**, cioè il numero di cicli cardiaci al minuto
3. **Differenza artero-venosa della concentrazione di ossigeno**, cioè la differenza tra la concentrazione di ossigeno nel sangue arterioso e quella nel sangue venoso misto, ossia quella che si potrebbe misurare facendo risalire un catetere attraverso una vena periferica fino all'atrio destro o in arteria polmonare. Essa è frutto della mescolanza di tutti sangui reflui provenienti dai vari organi che si mescolano nell'atrio destro.

Dato che gittata cardiaca (GC)=Vs Fh

Allora Vo2 max= GC DO2av

GC è un fattore di tipo centrale perché dipende dalle capacità di pompa (**Vs**) e di come si adegua questa funzione del cuore (**Fh**)

DO2av dipende essenzialmente dalla quantità di emoglobina presente nel sangue, e assumendo che essa sia normale (no soggetti policitemici né anemici), dipende essenzialmente dalla pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso (100 mmHg) e dalla pressione parziale di ossigeno nel sangue venoso misto (40 mmHg).

(Il professor Tassinari aggiunge che questi valori vanno messi in accordo ai quantitativi di ossigeno, che non sono uguali alle pressioni parziali di questo perché esso lega l'emoglobina! => *N.d.r vedere curva di dissociazione dell'emoglobina)*

Generalmente sono presenti 15-15,5g di emoglobina per 100ml di O2

A riposo:

- Nelle arterie: Po2= 100mmHg e 98-100% di saturazione dell'emoglobina, corrispondono a 20-21ml di O2 per 100ml di sangue => quindi in ogni litro di sangue arterioso diretto alla periferia ci sono circa 200 ml di O2 legati reversibilmente all'emoglobina
- Nelle vene: Po2=40mmHg e il valore di 75% di saturazione dell'emoglobina, corrispondono a 15ml di O2 per 100ml di sangue=> quindi 150ml di O2 per litro di sangue venoso misto che torna al cuore

Perciò la DO2av=200-150=50 ml per litro

Ciò significa che ogni volta che il sangue dalla periferia torna al cuore questo si è impoverito di circa 5-6 ml di O2 per 100ml che i tessuti hanno estratto.

Durante l'esercizio:

- la Po2 nel sangue arterioso rimane grossomodo costante, quindi anche la concentrazione di O2 nel sangue arterioso non cambia
- la Po2 nel sangue venoso misto cambia in modo molto evidente, quindi anche la concentrazione di O2 nel sangue venoso cambia perché il metabolismo ossidativo è aumentato e perciò i tessuti hanno estratto più ossigeno

dunque la DO2av aumenta fino a 8-10 ml di O2 per 100ml di sangue.

Questo fenomeno però è condizionato essenzialmente da fattori periferici quali:

1. la **capillarizzazione dei muscoli**: il rapporto tra numero di capillari e numero di fibre muscolari varia in base al tipo di fibra muscolare considerata (fibre rapide o bianche o 2a, 2x e fibre rosse o 1=> piccole e circondate da molti capillari, quindi con un rapporto fibre-capillari minore perciò la distanza diffusiva che l'ossigeno deve percorrere per andare dal capillare al luogo di utilizzazione cellulare è molto più piccola e dunque la diffusione è migliore)
2. la **percentuale di fibre di tipo 1 e 2 nei muscoli** dell'organismo, che a sua volta dipende in parte da fattori genetici
3. la **capacità diffusiva dell'ossigeno**, che varia a seconda della tipologia di muscolo
4. l'attività degli **enzimi chiave del metabolismo ossidativo muscolare** (es ciclo degli acidi tricarbossilici), che varia in base al tipo di fibra (più alta nel tipo1)

Dunque alcune caratteristiche muscolari periferiche possono influenzare dichiaratamente e in modo molto evidente la capacità di estrazione e di utilizzazione dell'ossigeno. Quindi, a parità di tutte le altre condizioni, un soggetto che abbia molte più fibre rosse è in grado di estrarre molto più ossigeno e perciò in questo soggetto la DO2av è più elevata rispetto ad un soggetto con caratteristiche diverse.

ADEGUAMENTO DEI FATTORI CENTRALI IN FUNZIONE ALL'INTENSITA' DELL'ESERCIZIO

1. ***1.*** **ADEGUAMENTO DELLA GC** *(diapositiva 7)*

- Sulle ascisse è riportato il consumo di ossigeno allo stato stazionario (Vo2), che è un indice di intensità dell'esercizio in vari tipi di soggetto.
- Sull'asse delle ordinate è riportata la GC allo stato stazionario.

Si vede che la GC aumenta in modo più o meno lineare in funzione del consumo di ossigeno allo stato stazionario, in funzione dell'intensità metabolica dell'organismo.

Sono dati un po' dispersi, ma bisogna tenere conto che sono stati raccolti da diversi soggetti, con metodi non tutti uguali, quindi si può dire che è una buona relazione lineare.

La GC può aumentare, passando da un **valore di riposo di circa 5l/ min** (in un soggetto giovane con caratteristiche antropometriche standard) sino ad un esercizio massimale che fornisce Vo2 max, dove la gittata cardiaca è maggiore di circa 5-7 volte.

Quindi la massima GC che si osserva in un atleta che eccelle in sport di lunga endurance può arrivare tranquillamente **ad un valore superiore a 25l/min**, ossia di 5 volte. Sono state registrate occasionalmente GC in sciatori di fondo vincitori di gare olimpiche superiori ai 32-33 l/min *(ossia un aumento di 6-7 volte).*

Visto che la GC è uguale al prodotto della Fh e del Vs, come variano questi 2 fattori?

1. **2.** **ADEGUAMENTO DELLA Fh** (*diapositiva 8*)

Il grafico indica l'andamento della Fh in relazione al consumo di ossigeno allo stato stazionario.

(Il professore dice che non ha commentato né nel grafico precedente, né in questo commenta le curve contrassegnate da diversi valori perché ne parlerà in seguito)

Soffermiamo la nostra attenzione sui dati sperimentali, ossia i punti uniti tra di loro da segmenti lineari o da segmenti curvilinei della Fh in funzione all'intensità dell'esercizio.

Per adesso guardiamo soltanto i pallini scuri, i quali rappresentano l'aumento della Fh in relazione al consumo di ossigeno allo stato stazionario nel corso di un esercizio dinamico e ciclico eseguito con grandi gruppi muscolari, ovvero la marcia (lasciando perdere per ora gli altri).

Si vede che la relazione tra Fh allo stato stazionario e Vo2 allo stato stazionario è anche in questo caso descritta bene da una **curva ad andamento lineare**.

I 2 estremi, ossia il valore a riposo e il valore raggiunto durante l'esercizio muscolare massimale (corrispondente all'esercizio che induce Vo2 max), consentono di dire che la Fh normalmente può aumentare di 3-4 volte. Quindi partendo da 60-65 battiti/ min può arrivare a 200-210 battiti/min, dunque aumentare di circa 3-3,5 volte. L'allenamento però si accompagna ad una bradicardizzazione a riposo, cioè una frequenza cardiaca molto bassa a riposo negli atleti molto allenati; non si parte più da 60-65 battiti/min, ma da 40-45 battiti/min perciò il guadagno che hanno questi soggetti è più spostato verso un fattore moltiplicativo di 4.

Il prof Tassinari fa notare che il grafico indica valori di Fh a partire da Vo2=1l (che corrispondono a 100 battiti/min), questo perché se si studia tale relazione partendo da riposo, stato in cui il cuore è sottoposto ad un ipertono vagale che lo frena, la prima cosa che accade quando si inizia un esercizio è la scomparsa subitanea del tono vagale e quindi la fh da 60 balza immediatamente a 100. Dunque, in realtà, se si fosse partiti dal Vo2 basale non si sarebbe potuto descrivere una relazione lineare (ma una linea molto, quasi verticale tra 60 e 100 battiti al min e poi, da 100 in sù una retta meno pendente come quella in figura).

Le altre curve invece rappresentano l'aumento della Fh quando viene compiuto un esercizio muscolare con o solo le braccia o con le braccia e le gambe. In queste si può notare che l'aumento della Fh è spostato verso valori più elevati per motivi di origine riflessa che hanno un importante ruolo dal punto di vista fisiopatologico.

Per esempio, l'esercizio delle braccia comporta un aumento della Fh, che a sua volta causa un aumento di Vo2 sproporzionato del cuore e l'unico modo che ha il cuore di supportarlo è l'aumento della perfusione coronarica, ma se questa è già un po' compromessa si va incontro ad angina, ipossia, anossia e probabile rischio di infarto.

Dunque il lavoro eseguito con gli arti superiori pone moltissimo a rischio gli anginosi e i cardiopatici ischemici: è molto tachicardizzante e procura una riduzione del rendimento meccanico della contrazione muscolare del cuore, dovuta ad uno spropositato aumento del consumo di ossigeno che non è più supportato dalla perfusione coronarica.

Il prof. Tassinari aggiunge che con il freddo si somma anche una vasocostrizione e quindi uno scarico aumentato.

1. ***3.*** **ADEGUAMENTO DEL VS** *(diapositiva 9)*

Il grafico mostra l'andamento del Vs in ml in funzione dell'aumento del Vo2 in vari soggetti.

I dati sono molto dispersi perché dipendono dal volume delle camere cardiache, che variano molto in funzione alle caratteristiche dell'individuo. Essi si riferiscono a soggetti giovani, sani e moderatamente attivi, prima di una campagna di allettamento per simulare sulla Terra gli adattamenti cardiovascolari e ossei che avvengono in ipogravità.

Il grafico mostra un andamento che non è per niente lineare, ma è meglio descritto da una spezzata. Questo perché il Vs aumenta molto già per basse intensità di esercizio e poi continua ad aumentare, ma un po' meno, ossia con un rateo di aumento, in funzione del Vo2, dell'intensità dell'esercizio e della GC, che è minore di quello che caratterizzava valori di Vo2 più bassi.

Ciò si spiega grazie alla legge di F. Starling del cuore

(*diapositiva 10, diagramma sulla dx)*

Il diagramma riporta:

- il Vs, il V telesistolico e il V telediastolico (dato dalla somma dei due)
- a riposo
- ad un'intensità di esercizio moderata, un po' più intensa e ad esercizio massimale
- nello stesso gruppo di soggetti studiati con ecocardigrafia.

Quando da riposo si inizia ad eseguire un esercizio, contraendo i muscoli in maniera ritmica e dinamica, aumenta repentinamente il ritorno venoso per merito della cosiddetta "pompa muscolare". Il rilasciamento e la contrazione ritmica del muscolo infatti procura un aumento repentino del ritorno venoso al cuore poiché i muscoli spremono in senso anterogrado il sangue presente nella rete capillare, che quindi entra nelle vene e non torna indietro per la presenza delle valvole semilunari che ne impediscono il ritorno e spezzano la colonna di sangue venoso. Ciò dunque procura un aumento immediato del volume telediastolico al quale, per la legge di Starling, corrisponde un aumento del Vs che si avverte durante i primi 2-3 battiti cardiaci dall'inizio dell'esercizio. Se infatti si studia il comportamento dinamico, cioè la cinetica della GC all'inizio dell'esercizio, si vede che, battito per battito, anche senza aver bisogno dell'ecocardiogramma, tramite metodi indiretti non invasivi, la GC aumenta quasi istantaneamente e questo è dovuto al ritorno venoso aumentato.

Il prof. Tassinari aggiunge che in questo grafico l'aumento del V telediastolico, del Vs e la riduzione del V telesistolico, in una situazione normale a cuore innervato, sia dovuto all'effetto integrato della risposta intrinseca e di quella estrinseca. Però, assumendo l'idea che l'effetto di Starling si esprima come l'aumento assoluto e non relativo, esso influisce poco sulla pressione di

eiezione, quindi è comodo dire che, seppur ci siano tutti e due gli effetti, dagli esperimenti originari di Starling (a cuore denervato) risulta un aumento assoluto ma anche del V telesistolico.

Infatti il V telesistolico diminuisce perché, all'aumento dell'intensità dell'esercizio, la branca del simpatico del sistema neurovegetativo aumenta la sua attività e comporta un aumento anche della contrattilità cardiaca con una progressiva riduzione del V telesistolico. Però per intensità di esercizio più basse, in vivo, l'aumento del V sistolico dovuto all'aumento del V telediastolico, cioè all'intervento della legge di F. Starling, è molto più elevato del guadagno che si ha diminuendo il V telesistolico e ciò è perfettamente compatibile con quanto detto.

E' per questo motivo insomma che si ha questo **andamento bifasico**, a linea spezzata, dell'aumento del Vs che aumenta di molto già per intensità di esercizio piuttosto blande e che poi ha un aumento residuo dovuto al progressivo aumento della contrattilità cardiaca, a sua volta influenzata dall'aumento dell'attività del simpatico.

Alla fine il Vs, passando da riposo all'esercizio massimale, più o meno raddoppia. Poi per qualcuno, giunti all'esercizio massimale estremo, può addirittura diminuire un po' perché diminuisce il tempo a disposizione per il riempimento del cuore. Tuttavia bisogna ricordare che la misurazione di tali parametri rimane ancor'oggi piuttosto difficile e quindi non è possibile dire quanto ciò sia affidabile, nonostante l'effetto lusitropo.

Certamente il Vs può modificarsi durante l'esercizio, soprattutto in un ambiente caldo e umido, in quanto la disidratazione comporta una diminuzione del volume ematico circolante e dunque del ritorno venoso. Questo fino a quando l'aumento della Fh non è sufficiente a compensare la diminuzione del Vs e quindi si riduce anche la GC, ma in condizioni normali, di laboratorio Vs raddoppia.

Riassumendo, dato che

- la Fh può triplicare
- il Vs può raddoppiare

la GC= Fh x Vs=3x2=6 e ciò è compatibile con l'aumento della GC passando dallo stato di riposo basale allo stato di esercizio massimale.

Una ragazza chiede: " Quindi l'aumento più lento del Vs quando si aumenta l'esercizio è dovuto al fatto che c'è meno tempo?"

Risposta: "No, è dovuto al fatto che ormai l'effetto della legge di Starling si è esaurito. L'aumento residuo del Vs lo si ottiene incrementando la contrattilità cardiaca. Per alcuni, quando si giunge ad esercizio massimale, poiché la Fh è molto elevata, questo comporta una riduzione del tempo a disposizione per il riempimento delle camere cardiache e quindi di fatto ad una piccola riduzione del Vs poiché arriva meno sangue e il cuore si riempie meno efficacemente ad ogni ciclo, ma questo è ancora controverso, potete anche tranquillamente dimenticarvelo."

ADEGUAMENTO DEI FATTORI PERIFERICI IN FUNZIONE ALL'INTENSITA' DELL'ESERCIZIO

1. *4.* ADEGUAMENTO DELLA DIFFERENZA ARTERO-VENOSA DI OSSIGENO *(diapositiva 12)*

I grafici di Astrand, riferiti a uomo e donna, riportano l'andamento, in funzione del consumo di ossigeno allo stato stazionario, di:

- Concentrazione di ossigeno nel sangue venoso misto (triangoli con punta verso il basso), la quale cambia di molto durante l'esercizio
- Concentrazione di ossigeno nel sangue arterioso (puntini), che è più elevata e rimane più o meno costante durante l'esercizio

La differenza verticale tra le due curve quindi è la differenza artero-venosa del contenuto di ossigeno, che a riposo è di circa 5-6ml di O2 per 100ml di sangue, mentre durante l'esercizio si amplia fino a triplicare, ossia raggiunge 15ml di O2 per 100ml di sangue.

Dato che:

- GC aumenta 6-7 volte,
- DO2av aumenta di 3 volte

Allora, dallo stato basale a quello massimale, l'aumento di VO2=GC x DO2av=6-7x3=18-21 volte e infatti il consumo di ossigeno basale a riposo di un soggetto è di circa 200 ml/min di O2 (anche se dipende dalla taglia), e se questo aumenta di 20 volte, il Vo2 max di un maschio sano, giovane e di normale costituzione antropometrica può arrivare a 3,5-4 l/min.

Però se la GC non aumenta di 6 volte, ma di 3-4 volte per vari motivi (Fh iniziale elevata, piccole dimensioni cardiache, malfunzionamento cardiaco, il cuore non è allenato) è chiaro che la VO2 max non aumenterà più di 6-7 volte, ma di 4 volte.

L'ultima curva indica la **capacità arteriosa di ossigeno**, che viene distinta dal contenuto arterioso di ossigeno *(concentrazione arteriosa effettiva di ossigeno).*

La capacità arteriosa di ossigeno è la concentrazione teorica di ossigeno se l'organismo fosse in grado di mantenere una saturazione dell'emoglobina pari al 100% in tutte le condizioni.

In realtà durante l'esercizio muscolare accadono 2 cose:

- **Piccolo aumento di ematocrito**. Per alcuni motivi: c'è una maggiore trasudazione di liquido dai capillari all'interstizio muscolare, quindi i muscoli si gonfiano per un lieve aumento della pressione capillare (principio di Starling dello scambio di liquido a livello di capillare e interstizio). Ovviamente questo non pesa se l'esercizio è breve (5min), ma se l'esercizio è prolungato, come in esperimenti che durano 30-40 min e in cui si fanno delle misure seriate dell'ematocrito. Un altro motivo è la spremitura splenica. Essa, misurata con l'esame ecocardiografico della milza, non risulta essere di grande entità ma sembra visibile una diminuzione di volume della milza. Quindi le emazie intrappolate nella milza vanno ad aumentare l'ematocrito, ossia fanno una sorta di emotrasfusione fisiologica. Nell'uomo comunque non è di grande importanza, al contrario che nel cavallo.

E' stato infatti visto nel cavallo che l'aumento di ematocrito comporta un aumento della capacità di trasporto per l'ossigeno che quindi fa aumentare la prestazione. Tuttavia non è senza conseguenze sul cuore perché aumenta la viscosità del sangue e quindi aumenta il carico meccanico del cuore e le necessità energetiche di questo.

- **Diminuzione della capacità di trasporto di ossigeno della deossiemoglobina** (da 98% a 94-95%).

1. ***5.*** **ADEGUAMENTO DELLA PRESSIONE** (*diapositiva 13)*

Se si studia l'andamento della pressione arteriosa diastolica, media e sistolica nel corso di un esercizio muscolare ciclico eseguito con grandi masse muscolari i valori delle tre pressioni hanno un tipico andamento:

- La pressione diastolica rimane costante o addirittura diminuisce
- La pressione sistolica aumenta

Quindi la pressione differenziale o pulsatoria *(indicata dalla differenza verticale tra le 2 curve)* aumenta in funzione dell'intensità dell'esercizio a causa dell'aumento della gittata pulsatoria dovuto all'aumento del Vs.

- La pressione arteriosa media aumenta di poco (da 100 a 110)

Quindi il limitato aumento della PAM e soprattutto la diminuzione della P diastolica suggeriscono che, durante l'esercizio fisico, l'aumento della GC sia accompagnato in modo assolutamente ineluttabile da una vasodilatazione periferica generalizzata. Infatti se questa vasodilatazione non ci fosse, la P diastolica sarebbe mantenuta costante, ma soprattutto si avrebbe un aumento cospicuo della PAM..

Tale **vasodilatazione periferica avviene nei distretti attivi**, ossia nei distretti muscolari che sono stati reclutati. Ciò è dimostrato dal fatto che essendo la PAM=GC x R tot (resistenze periferiche totali), e dato che nel corso dell'esercizio la GC aumenta di 5-6 volte, anche la PAM dovrebbe aumentare di conseguenza, ma ciò non accade. Significa quindi che **le R devono per forza diminuire**: c'è stata una vasodilatazione in un qualche letto vascolare e quindi un aumento della conduttanza vascolare settoriale e non generalizzato che comporta una redistribuzione del flusso ematico, cioè una redistribuzione della GC totale.

(diapositiva 15)

I grafici mostrano due casi risultati identici o molto simili, ovvero riportano la redistribuzione della GC totale misurata nel cane, in funzione dell'intensità dell'esercizio espressa come percentuale di Vo2 max.

L'altezza dell'istogramma totale corrisponde alla GC totale.

L'altezza delle colonne dei diversi colori corrispondono invece al flusso perfusivo rispettivamente del muscolo, del cuore, dei visceri e altri tessuti (rene, encefalo e sistema nervoso centrale).

A riposo c'è la distribuzione minima *(all'estrema sx di ogni grafico)* in cui i visceri ricevono la maggior parte del flusso ematico circolante. A mano a mano che aumenta l'intensità dell'esercizio si instaura una vasodilatazione che interessa soprattutto i muscoli e il flusso viene redistribuito: il flusso ematico perfusivo nei muscoli aumenta a dismisura e si riduce progressivamente la perfusione dei visceri. E' per questo che non è consigliabile fare esercizio fisico dopo aver mangiato, perché all'intestino arriva poco sangue e quindi si blocca la digestione.

Questa diversione notevolissima di flusso aumenta, nel corso dell'esercizio muscolare. Infatti la perfusione muscolare aumenta a discapito di altri distretti, essenzialmente quello viscerale; come si vede dal grafico, la perfusione di altri tessuti viene perfettamente mantenuta, o addirittura un po' aumentata, cioè la perfusione del sistema nervoso centrale e del rene si autoregolano.

Passando da esercizi che corrispondono a Vo2 max=100% ad esercizi la cui intensità addirittura supera la Vo2 max e porta ad esaurimento nell'arco di 2-3 min, la situazione non cambia molto e non si assiste più ad alcun tipo di ulteriore redistribuzione determinando un effetto plateau.

Domanda: "Cosa sta sotto a questa redistribuzione di flusso? Perché vi è una vasodilatazione e quindi un aumento della conduttanza vascolare nei muscoli così elevata? E come mai la perfusione splancnica diminuisce nel corso dell'esercizio vascolare?"

AUMENTO DELLA CONDUTTANZA VASCOLARE

Il motivo per il quale si ha un aumento della conduttanza vascolare nel letto vascolare muscolare dei muscoli che si contraggono è che nel muscolo succedono 2 cose:

- Appena il muscolo inizia a contrarsi in modo ciclico **aumenta immediatamente la conduttanza vascolare** *(diapositiva 18)*

Il grafico riporta, in funzione del tempo dall'inizio dell'esercizio, l'andamento della conduttanza vascolare di un muscolo che può essere stata isolata o con metodo pletismografico o con metodo ecografico o con trasduttori di flusso*(il professore non ricorda bene)*

Esso mostra che, all'inizio della contrazione muscolare, c'è un aumento istantaneo, quasi ad onda quadra, della conduttanza vascolare. Questo aumento così rapido non può che essere dovuto ad un effetto meccanico collegabile direttamente alla contrazione muscolare e al rilasciamento del muscolo, quindi sincrono con l'aumento della contrazione muscolare.

- Se l'esercizio continua ad aumentare, all'effetto meccanico si sovrappone poi una **vasodilatazione con un andamento temporale più lento ma che si protrae per tempi più lunghi fino ad arrivare ad uno stato stazionario.** Questo si suppone che sia invece mediato da metaboliti ad azione vasodilatatrice che si accumulano nel corso della contrazione.

(diapositiva 19)

L' effetto meccanico viene anche chiamato **"effetto della pompa muscolare".**

La parte A della figura mostra la condizione a riposo di un soggetto che sta in piedi e deve iniziare l'esercizio. C'è una pressione a livello delle arteriole a monte del letto capillare di circa 200mmHg perché alla PAM si aggiunge la pressione idrostatica della colonna di sangue. A valle della rete capillare invece, essendoci una caduta lineare di carico di 80mmHg, c'è una pressione venosa di circa 120mmHg.

La parte B mostra cosa accade alla prima contrazione: i muscoli si contraggono, dato che il volume non cambia, aumenta la loro superficie trasversa e questo spreme le vene profonde che stanno all'interno determinando il completo svuotamento delle vene da tutto il sangue. Questo fenomeno dunque è alla base del subitaneo aumento del ritorno venoso.

Nell'immediato rilassamento successivo (mostrato nella parte C) non essendoci più sangue nelle vene, la P venosa non sarà più 120, ma sarà 0mmHg. A questo punto la differenza di pressione, che è il fattore intensivo che spinge la perfusione nella rete capillare, non è più di 80mmHg ma di 200mmHg, quindi più che raddoppiata. Dunque c'è un flusso di sangue molto elevato che perfonde adesso la rete capillare e questo aumento di flusso determina l'aumento della conduttanza pressoché istantanea.

(diapositiva 20)

La vasodilatazione indotta da metaboliti è dimostrabile da un esperimento molto semplice e che rende conto di quella che viene chiamata **“iperemia reattiva”.**

In questo esperimento (diagramma a) si applica una cuffia per la misurazione della pressione e si occlude la perfusione arteriosa tenendola gonfiata per svariate decine di secondi. Il metabolismo dei muscoli a valle dell’occlusione non cambia perché i muscoli non stanno contraendosi. Si mantiene l’occlusione per circa 1-1,5 min, dopodiché si rilascia completamente la cuffia e nello stesso istante si misura la perfusione nelle arterie tramite metodi non invasivi. La perfusione che si misura dopo l’occlusione ha un rebound, ossia assume un valore di picco che è molto superiore a quello che esisteva prima dell’occlusione. Poi pian piano, con un andamento grossomodo monoesponenziale, il flusso ritorna alla norma.

Questo perché occludendo la cuffia non soltanto si occlude la circolazione arteriosa, ma anche il ritorno venoso e quindi i metaboliti ad azione vasodilatante si sono accumulati nel muscolo e nel letto vascolare. Quando dunque si rimuove l’occlusione, i metaboliti presenti sono molti e l’effetto della loro azione vasodilatante si estrinseca in un aumento della perfusione. Questo fenomeno si chiama iperemia reattiva e viene utilizzato per studiare la reattività vascolare in soggetti normali, patologici o sottoposti a diversi tipi di trattamenti.

Lo stesso fenomeno che è alla base dell’iperemia reattiva è anche alla base dell’**“iperemia funzionale”** *(o iperemia attiva per Tassinari),*ossia quella che si instaura quando aumenta il metabolismo del muscolo. Ciò perché anche l’aumento del metabolismo muscolare comporta un aumento locale di metaboliti ad azione vasodilatante, che appunto determinano una vasodilatazione di tipo reattivo.

Il metabolita che si pensa essere responsabile è l’adenosina, ma c’è ancora una certa incertezza sull’identificazione del metabolita principale ad azione vasodilatante.

Non bisogna però pensare che le arteriole muscolari non subiscano l’influenza del sistema simpatico in questa condizione di aumento dell’intensità di esercizio muscolare. Il sistema simpatico si attiva aumentando l’intensità dell’esercizio muscolare. Tuttavia è come se la liberazione di noradrenalina a livello delle giunzioni neuromuscolari non avesse effetto, perché l’effetto delle sostanze vasodilatatrici è talmente forte che cancella l’azione del sistema simpatico. Si parla dunque di **simpatolisi** riferendosi al fatto che l’azione preponderante delle sostanze vasodilatatrici cancella l’influenza vasocostrittrice del sistema simpatico, aumentando così la conduttanza vascolare.

Il professor Tassinari aggiunge che questo fenomeno spiega la poca di importanza dell’azione dei recettori beta2 nella vasodilatazione muscolare nell’uomo.

(diapositiva 22)

L’aumento di vasodilatazione muscolare è eterogeneo, ossia interessa in modo più o meno evidente muscoli fatti in modo diverso.

All’aumento dell’intensità dell’esercizio, l’aumento di conduttanza vascolare è molto spiccata soprattutto in muscoli formati da fibre di tipo sedativo rapido (fast resistant) e meno nelle conclamate fibre di tipo rosso (slow twitch).

Sbobinatore: Anna Morandini

Professore: Carlo Capelli

Data: 14/12/2012

Con questa lezione mostreremo il fenomeno per cui, all’aumentare dell’intensità dell’esercizio muscolare, si può instaurare una progressiva e fisiologica desaturazione dell’ossi-emoglobina che esce tramite il flusso sanguigno dal polmone. Questo dipende da una caratteristica peculiare della vascolarizzazione polmonare e, pur essendo di minima entità, risulta misurabile.

Prima di procedere è doveroso fare una rapida panoramica sulle caratteristiche, leggi e principi che regolano il transfer alveolo-capillare nel polmone.

La barriera alveolo-capillare è molto sottile e la superficie attraverso la quale si determina lo scambio di gas è molto estesa (circa 100 m^2).

PRIMA LEGGE DI FICK

La prima legge di Fick spiega che il tranfer alveolo-capillare, ovvero il flusso di gas (O_2 CO_2) attraverso la membrana alveolo-capillare, è direttamente proporzionale al gradiente di pressione parziale (definita come differenza della pressione parziale tra i due lati della membrana diviso lo spessore della stessa), alla superficie a disposizione per la diffusione e alla costante di diffusione (dipendente dall'interazione della specifica sostanza con il tessuto alveolare, direttamente proporzionale alla solubilità del gas nei tessuti biologici diviso la radice quadrata del peso molecolare).

Pur essendo i pesi molecolari di O_2 e CO_2 non tanto diversi tra loro, la costante di diffusione della CO_2 risulta essere 20 volte superiore a quella dell'O_2. Questo perché la solubilità della CO_2 è molto più elevata. *(la CO_2 infatti reagisce con l'acqua. Vedi sistema tampone del sangue)*

Tale legge è altresì importante per comprendere il comportamento del letto vascolare polmonare nei casi di desaturazione da esercizio fisico accennata prima e di cui si tratterà nelle pagine seguenti.

TIPI DI LIMITAZIONE DEL TRANSFER

Conviene a questo punto distinguere casi di gas diversi in relazione al transfer alveolo-capillare:

1. Transfer limitato solamente dalla DIFFUSIONE.

Tipico del Monossido di Carbonio, gas biologicamente non (*del tutto*) inerte in quanto si lega ad alta affinità (200 volte superiore all'O_2) all'Hb competendo con l'ossigeno per gli stessi siti di legame. La CO legandosi alla proteina scompare quasi totalmente dalla fase liquida. Ciò comporta che la pressione parziale del gas nei capillari polmonari risulti pressoché pari a 0, nonostante continui a passare attraverso la membrana alveolo-polmonare.

Sperimentalmente, facendo inspirare minime quantità di CO disciolto in miscela di O_2 e N_2, si ottiene la curva nel grafico in figura (slide 6 respirazione 3), posta la pressione parziale del monossido di carbonio (ordinate) in funzione del tempo di transito del sangue nel capillare polmonare (ascisse), che indica come la pressione parziale in questione vari pochissimo. Di conseguenza, alla fine del capillare permane un significativo gradiente tra la pressione parziale della CO nell'alveolo e quella nel sangue.

1. <u>Transfer limitato dalla PERFUSIONE.</u>

Gas molto solubili in fase liquida, come l'Elio e i gas anestetici, che non legano l'emoglobina. I volumi di questi gas che attraversano la membrana sono limitati solo dal volume sanguigno che attraversa l'intera rete di capillari polmonari nell'unità di tempo.

Graficamente si vede come il gradiente pressorio viene rapidamente annullato, in quanto la $P_A = P_C$.

1. <u>Il caso dell'OSSIGENO.</u>

In un soggetto sano, a riposo e a livello del mare le pressioni parziali (100mmHg al termine del capillare e 40mmHg al suo inizio) il transfer alveolo-capillare dell'O_2 è limitato dalla perfusione. Nel corso di esercizio di intensità anche moderata, sono sufficienti 250ms per annullare il gradiente alveolo-capillare. È necessario, quindi, aumentare l'arrivo di sangue dal cuore destro per aumentare i volumi di ossigeno trasferiti nell'unità di tempo. Importante notare che la concentrazione dei gas nel sangue di ritorno al cuore dalla rete polmonare è in equilibrio con quelli contenuti negli alveoli.

In corso di esercizio fisico la gettata cardiaca sistemica aumenta e di conseguenza diminuisce il tempo di transito del sangue nel letto capillare polmonare (t_{tr}=dV/GC). Sotto sforzo questo può ridursi fino a un terzo di quello basale. La diminuzione del tempo di transito non varia però in modo inversamente proporzionale alla Gettata, in quanto, come conseguenza dell'esercizio avviene vasodilatazione a livello della rete capillare polmonare che agisce da meccanismo di compenso.

(Slide 23)

Nell'individuo normale quando il tempo di transito si accorcia, si può arrivare ad un punto in cui la pressione parziale di O_2 non è in equilibrio tra i due lati della membrana. Questo valore diventa tanto più grande quanto più aumenta la gettata. Evidente negli atleti aventi una gettata massimale molto alta. In termini assoluti la diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno, quindi desaturazione, in corso di esercizio muscolare, è molto più elevata negli atleti rispetto a quella che si instaura in soggetti normali.

Fenomeno denominato *Exercises Induced Arterial Hypossemia (EIAH)* o *effetto Dempsey*.

In normossia *(slide 24)* all'aumentare dell'intensità dell'esercizio fisico (quindi della Gettata Cardiaca) la saturazione del sangue arterioso a valle del cuore sinistro diventa progressivamente più bassa.

Il controllo delle risposte

Cardiovascolari all'Esercizio Muscolare

(slide 3)

Per introdurre l'argomento si parte dalla constatazione che in corso di esercizio muscolare la gettata cardiaca aumenta immediatamente (linearmente con il carico di lavoro). Parallelamente si innalza, anche se di poco, la pressione arteriosa (PA). Questo sembra stridere con il concetto per il quale all'aumentare della pressione, per un riflesso barocettivo, viene diminuita la frequenza. Questo differente comportamento viene giustificato dal RESETTING DEL RIFLESSO BAROCETTIVO (adattamento durante l'esercizio). Due sono i meccanismi che concorrono a determinarlo:

1. Central Command. Irradiazione centrifuga corticale su centri bulbari di controllo cardiovascolare responsabile del riflesso barocettivo. Ciò che viene irradiato è lo *schema motorio (pianificazione di un'azione)*.

Ciò che determina il central command è un meccanismo involontario (anche se alcuni sostengono di riuscire con l'allenamento a controllarlo) indotto ogniqualvolta ci si appresta a compiere uno sforzo fisico, aumentando nel giro di pochi istanti la frequenza cardiaca.

-

1. Muscles Heart Reflex. Questo è un meccanismo di tipo riflesso basato su fibre viscerali amieliniche. I recettori che ne stanno alla base rilevano cambiamenti a livello muscolare in corso di esercizio (cambiamenti nella composizione metabolica dell'interstizio, fluttuazioni di temperatura e cambiamento nella tensione del muscolo).

-

Entrambi concorrono all'aumento della FC.

In figura *(slide 4)* è rappresentata la curva sigmoidale di risposta del barocettore. Sperimentalmente, si utilizzano collari in grado di modificare la pressione transmurale del seno carotideo, studiando la risposta in base alla modificazione della FC.

Si possono stabilire un *valore soglia* e un *valore di saturazione* (rispettivamente sotto e sopra il quale il barocettore risulta non responsivo). Entro tali valori si può calcolare e descrivere la pendenza della sigmoidale. Ci sono a questo livello 2 punti importantissimi: il MAX GAIN e l'OPERATING POINT. Il primo corrisponde al punto di flesso (punto in cui si verifica un cambiamento della curvatura) della funzione in grafico (è il punto in cui si ha una risposta ottimale del barocettore).

Il secondo indica i valori di Frequenza e Pressione presenti a riposo in un individuo normale. Questi tendono a coincidere nell'individuo sano a riposo.

In figura *(slide 10)* la curva più chiara nel primo grafico rappresenta la condizione di risposta dei barocettori in un individuo a riposo. La curva in grassetto, traslata verso l'alto rispetto alla prima, indica invece la condizione vigente dopo il resetting. Nel grafico sottostante è rappresentato lo stesso resetting in funzione del cambiamento nella tensione muscolare.

L'ultimo grafico in alto a destra è stato ottenuto dalla somma delle due curve precedenti.

La figura successiva *(slide 11)* mostra in sintesi quello che succede. All'inizio di un esercizio fisico il *Central Command* è il principale responsabile del Resetting Barocettivo, ben dimostrato dalla traslazione della curva di risposta traslata in alto e verso destra. Dalla curva risultante si evince come in risposta ad un piccolo aumento della Pressione Arteriosa Sistemica corrisponda un innalzamento notevole della FC.

Anche il *Muscles Reflex* è in grado di determinare il resetting (non mostrato) determinando un'ulteriore traslazione della sigmoidale.

L'aumento della Gettata Cardiaca conseguente all'aumento della frequenza è importante a lungo termine perché:

- Garantisce perfusione muscolare adeguata alle maggiori richieste metaboliche;

- Mantiene la PAM a valori compatibili con un'adeguata perfusione di organi critici (come Encefalo, Rene..). E' da tener presente che in corso di esercizio le RPT continuano a diminuire per una generale ridistribuzione del flusso sanguigno a vantaggio dei muscoli reclutati.

In figura *(slide 12)* lo schema della rete neuronale che si pensa sia alla base del resetting. In A la condizione normale di riposo. In B la situazione in cui non si verificasse il resetting da confrontare con il grafico C in cui il resetting avviene.

Legenda: NTS = Nucleo del Tratto Solitario; NA = Nucleo Ambiguo; cVLM = parte della sostanza reticolare.

In questo grafico non è riportata una cosa molto importante che spiega, assieme alle afferenze periferiche, la maggior parte del resetting. L'aumento repentino di frequenza nell'atto di apprestarsi a compiere un esercizio fisico è dovuto essenzialmente alla caduta repentina del *tono vagale* sul cuore.

RISPOSTE PRESSORIE ALL'ESERCIZIO ISOMETRICO

(slide 13)

Le risposte pressorie in esercizio isometrico sono distinte da quelle in esercizio isotonico.

Nel grafico a sinistra sono riportati i valori delle Pressioni Sistolica e Diastolica (PS e PD) in funzione di una forza isometrica (espressa come % della massima contrazione volontaria).

La PD contrariamente a quanto accade nell'esercizio isotonico, continua ad aumentare, in proporzione all'aumento della contrazione. La PS segue lo stesso andamento. Il volume di eiezione rimane pressoché costante. La PAM aumenta di conseguenza.

Il grafico a fianco mostra l'andamento della PAM in funzione del tempo. Le curve forniscono due informazioni:

- a parità di tempo trascorso la risposta pressoria dipende dalle unità motorie reclutate;

- a parità di unità motorie reclutate la pressione aumenta con il trascorrere del tempo. Questo perché la contrazione isometrica determina ostruzione al flusso sanguigno, con accumulo di metaboliti e contemporaneamente si instaura affaticamento. Quest'ultimo rende necessario il reclutamento di altre unità motorie per poter continuare a generare la stessa forza iniziale.

Riassumendo, nel corso dell'esercizio isometrico le modificazioni che noi osserviamo nel corso del tempo hanno una duplice causa:

1. l'irrobustimento del Central Command

2. un metaboriflesso progressivamente più vigoroso dovuto all'accumulo di metaboliti prodotti dall'attività muscolare.

Da tener presente che in caso di scompenso cardiaco è sconsigliato l'esercizio muscolare di tipo isometrico in quanto aumenta eccessivamente il post-carico. In un cuore scompensato in questo frangente, infatti, si determina un aumento del volume tele diastolico senza che vi sia contemporaneamente un aumento del volume di eiezione, anzi si instaura una progressiva e irreversibile dilatazione cardiaca

---

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 17/12/2012

17-12-12

Lezione di Fisiologia I e Biofisica

Prof. Giancarlo Tassinari

Sbobinatore: Anna Venturini

Revisore: Silvia Grandi

RELAZIONI PRESSIONE-VOLUME NEL SISTEMA RESPIRATORIO

RESISTENZE ELASTICHE E NON ELASTICHE

Le **resistenze** della meccanica respiratoria si distinguono in:

-ELASTICHE: valgono prevalentemente in condizioni STATICHE

-NON ELASTICHE:si aggiungono alle precedenti e pesano di più in condizioni DINAMICHE (ossia quando si fa un respiro più ampio di quello corrente, ad esempio sotto sforzo oppure un respiro forzato a riposo)

La lezione di oggi tratterà le resistenze non elastiche.

Un'altra distinzione:

-RESISTENZE NON-ELASTICHE: sono resistenze al FLUSSO

-RESISTENZE ELASTICHE: sono resistenze all'ESPANSIONE

Sono perciò tre le definizioni corrispondenti:

-elastiche, ovvero statiche, ovvero resistenze all'espansione

-non elastiche, ovvero dinamiche, ovvero resistenze al flusso

Il flusso può essere ostacolato per le caratteristiche viscose del fluido (aria) all'interno delle vie aeree, oppure vi può essere una resistenza definita INERZIALE, nel senso che c'è un ostacolo al flusso dovuto agli attriti, non del fluido all'interno delle vie aeree, ma delle vie aeree tra loro stesse (un attrito tra i setti alveolari e tra gli stessi acini di porzioni diverse del polmone).

Quest'ultima resistenza è meno importante e meno regolata.

In un certo senso questo tipo di resistenza inerziale è una delle conseguenze funzionali dell'irregolarità strutturale del polmone; la struttura del polmone fa sì che un polmone in condizioni di pneumotorace non si svuoti completamente e fa anche sì che durante l'espansione e durante il ritorno ci siano attriti tra le varie parti che fanno delle resistenze inerziali.

La lezione di oggi tratterà

- la componente viscosa, dovuta al flusso del fluido aereo all'interno delle vie aeree

- rapporti di questo flusso con tutte le altre componenti, cioè bronchi e bronchioli, con il loro diametro variabile e con la muscolatura respiratoria, che fa sì che le variazioni di flusso siano maggiori o minori, più rapide o più lente.

Questo fluido (l'aria) si muove nei due sensi e il modo in cui si muove risente della pervietà delle vie aeree e dell'attività dei muscoli respiratori, in quanto generano un gradiente maggiore o minore a una velocità maggiore o minore.

Una distinzione fondamentale è quella tra **flusso laminare** e **flusso turbolento**.

Il flusso può ed è diverso a riposo e durante l’esercizio.

Le caratteristiche di turbolenza e laminarità del flusso dipendono in buona misura (ma non solo) dalla velocità; per questo si è detto che le resistenze viscose al flusso dipendono dall’attività muscolare in buona parte e dal diametro delle vie aeree.

In condizioni di riposo nelle vie più ampie (nella trachea fino alla divisione dei due bronchi principali) il flusso è turbolento; diventa laminare a livello della divisione dei due bronchi e continua ad essere laminare nei bronchi via via più piccoli (ciò in riferimento alla struttura).

In esercizio o in respiro forzato il flusso diventa turbolento anche nei condotti di raggio più piccolo, fino ai bronchioli minori esclusi.

NB: nell’esercizio avvengono, senza che lo controlliamo con la volontà, le stesse variazioni di escursione respiratoria e gli stessi reclutamenti di muscolatura accessoria che avvengono durante il respiro forzato.

Durante il respiro forzato controlliamo volontariamente quello che invece avviene involontariamente durante l’esercizio.

Quindi là dove si trova scritto esercizio, lo stesso è valido per la respirazione forzata

Quando il flusso è turbolento non vale più la legge di Poiseuille, poichè questa si riferisce a un flusso laminare.

Ciò vale anche per il sangue, anche se non è stato considerato nelle precedenti lezioni; la legge di Poiseuille non si può perciò riferire a ciò che avviene vicino alle valvole o in condizioni di stenosi transitoria (come quando si misura la pressione) o permanente (come quando c’è un’ostruzione vascolare).

NB: La legge di Poiseuille vale per i fluidi; non vale per l’elettricità.

La legge di Poiseuille equivale alla legge di Ohm, ma rispetto a quest’ultima analizza le resistenze per componenti proprie dei fluidi, come la viscosità.

Sono perciò leggi vicine, ma non del tutto corrispondenti; i termini saranno sempre un flusso (della corrente o dei fluidi), delle resistenze e un gradiente (di voltaggio o di pressione).

Solo però in riferimento ai fluidi le resistenze vengono scomposte secondo la legge di Poiseuille.

Quando il flusso è turbolento ci si accontenta di una formulazione empirica.

Si deve questa formula al ricercatore Reynolds (vissuto tra ’800 e ‘900), che passò la vita a fare una serie di misure empiriche con modelli costruiti da lui per trovare un confine preciso tra flusso laminare e turbolento.

E’ una formula empirica il cui risultato è un numero adimensionale, chiamato Re

$Re = r \cdot v \cdot d / \eta$ dove: r = raggio

v = velocità

d = densità

η = viscosità

NB: Viscosità e densità sono caratteristiche diverse.

Giocano infatti in modo opposto: il numero è direttamente proporzionale alla densità e inversamente proporzionale alla viscosità.

Quando Re è superiore a 2000 allora il flusso è turbolento.

Il flusso perciò è turbolento quando:

- aumenta la velocità (maggiore in attività rispetto al riposo)

- aumenta il raggio (il raggio è più grande nella trachea rispetto ai bronchi e ai bronchioli)

- la densità del fluido è maggiore (la densità dell'aria cambia a seconda della pressione)

- più è bassa la viscosità

Dal punto di vista dell'attività respiratoria, e perciò dal punto di vista dell'attività dei muscoli respiratori e del lavoro che si richiede al sistema respiratorio:

- in condizioni in cui il flusso è laminare la differenza di pressione, secondo la forma breve delle legge di Poiseuille è uguale al flusso per le resistenze, cioè $\Delta P = \Phi * R$

- in condizioni in cui il flusso è turbolento (Re>2000) la pressione transpolmonare ΔP richiesta è direttamente proporzionale non al flusso, ma al quadrato del flusso, cioè $\Delta P = \Phi^2 * R$

(Queste considerazioni si riferiscono alle formule nella seconda slide di pag. 340)

Ciò significa che si devono generare gradienti pressori molto più alti, proporzionali al quadrato invece che alla misura stessa del flusso.

Il flusso turbolento perciò richiede più pressione, generata da più lavoro muscolare.

Ciò è richiesto per vincere resistenze più alte nelle vie aeree.

SPIEGAZIONE GRAFICO PRIMA DIAPOSITIVA PAG. 341

Le vie aeree sono 23 generazioni di ramificazioni successive (site in ascissa).

Via via che l'albero bronchiale diventa più ramificato corrisponde di pari passo a bronchioli di raggio più piccolo e la resistenza delle vie aeree tende ad aumentare (essendo il raggio il fattore principale che definisce la resistenza sia nella legge di Poiseuille, sia in condizioni di Reynolds, ovvero sia quando il flusso è laminare, sia quando il flusso è turbolento).

Nel grafico si vede la relazione tra l'area di sezione trasversa e le resistenze, in funzione delle generazioni bronchiali.

- Si nota che passando dalla trachea via via a bronchi, bronchioli, bronchioli terminali, fino ai dotti alveolari, il calibro di ciacun condotto si riduce, ma la sezione trasversa totale aumenta.
- La resistenza totale aumenta all'inizio, poiché vi è una riduzione di calibro e l'area rimane costante (la somma dell'area dei due bronchi è infatti più o meno uguale all'area della trachea, ciò si verifica per le prime quattro divisioni). *(la resistenza di ciascun bronco è invece maggiore della resistenza della trachea, NdR)*
- Poi, invece, oltre la quarta generazione di bronchi, l'aumento di superficie totale supera la riduzione di raggio e mentre l'area totale cresce la resistenza totale si riduce *(nonostante le resistenze singole aumentino, NdR)*.

La riduzione della resistenza totale è dovuta al fatto che nelle resistenze nei condotti in parallelo, come sono i bronchioli delle generazioni successive, si somma il reciproco della resistenza (così come nelle resistenze in parallelo se si parla di corrente).

Sommando l'inverso delle resistenze la resistenza diminuisce via via che il numero di ramificazioni parallele aumenta e via via che quindi anche l'area totale aumenta.

In sintesi via via che il numero di ramificazioni parallele aumenta, cresce l'area e diminuisce la resistenza, nonostante i condotti siano così piccoli che ciascuno offrirebbe una resistenza elevata, dato il raggio molto piccolo.

TABELLA SECONDA DIAPOSITIVA PAG. 341

Distinzione dei fattori che controllano la resistenza delle vie aeree, a cui è inversamente proporzionale il flusso a parità di gradiente pressorio (pressione transpolmonare). *(considerazione ricavata dalla formula $R= \Delta P/\Phi$, NdR)*

Sostanze chimiche e controllo nervoso possono giocare in entrambi i sensi:

<u>Fattori che vanno nel senso di una costrizione</u>, giocando contro il raggio e quindi contro la facilità di flusso:

- istamina: liberata dai mastociti durante reazioni di tipo allergico

(es. asma, consiste in una bronco costrizione, può essere allergico e in questo caso dipenderà notevolmente dall'istamina che provoca una bronco costrizione dei bronchi)

- nervi: terminazioni parasimpatiche vagali attraverso l'acetilcolina generano una stimolazione della muscolatura liscia bronchiale e quindi una bronco costrizione
- riduzione di CO_2 provoca una bronco costrizione;

Rispetto all'effetto dell'ossigeno sul circolo polmonare, che si comporta in modo strano, l'effetto della CO_2 sui bronchi è regolare: l'aumento di CO_2 provoca rilassamento e dilatazione (come nel circolo, nell'attività funzionale ovvero metabolica delle arteriole); al contrario una riduzione di CO_2 provoca una bronco costrizione

- eicosanoidi: derivati dell'acido arachidonico, cioè le prostaglandine.
- irritanti: polveri di granulazione molto fine, che superano il filtro delle vie aeree superiori e quando arrivano danno una bronco costrizione. Sono eliminate dai macrofagi e dalla clearance muco-ciliare. Le sostanze che arrivano in fondo nei bronchi più piccoli danno perciò una bronco costrizione.

<u>Fattori che vanno nel senso di una dilatazione</u>:

- adrenalina:

agisce sui recettori β2, che sono recettori adrenergici che rilassano la muscolatura liscia bronchiale; la muscolatura bronchiale risponde alle catecolamine in modo opposto all'acetilcolina. Ciò avviene anche nell'intestino, dove però c'è la differenza sfinteri e non-sfinteri. Il ruolo di questi recettori β2 è ridimensionato nelle arteriole, in particolare in quelle muscolari (*cfr. lezione proff. Capello*). L'adrenalina dilata i bronchi; infatti si usano anche spray all'adrenalina (anche se ora ci sono sostanze più selettive per i recettori β2) in situazioni di broncospasmo.

- aumento della CO_2 dà una dilatazione
- altre prostaglandine danno una dilatazione bronchiale

Ci sono inoltre influenze fisiche, nel senso che le <u>vie aeree piccole, non cartilaginee, sono tenute aperte dalla stessa pressione transpolmonare</u>.

Maggiore è la pressione transpolmonare (cioè la differenza tra pressione alveolare e pressione intrapleurica), tanto più le piccole vie aeree saranno spinte verso la parete e quindi tenute aperte.

Qualcuno potrebbe obiettare che i bronchioli espansi nella zona più interna del polmone comprimono quelli della zona più esterna.

Ciò non è vero nel complesso perché contemporaneamente entra in gioco il fenomeno della **trazione laterale**, che consiste nel vincolo meccanico della gran parte dei bronchioli e degli alveoli con quelli adiacenti e il tutto è alla fine vincolato alla pleura viscerale.

Quindi la pleura viscerale segue la parete toracica e la superficie del polmone viene stirata; quindi insieme all'aumento di pressione transpolmonare, tanto elevato quanto in un atto respiratorio forzato, essendo i bronchioli vincolati l'uno all'altro (si dice INTERDIPENDENTI), tutto viene spostato verso la pleura viscerale e quindi verso la parete toracica.

(CIO' SI PUO' VEDERE NEL DISEGNO NELLA PRIMA SLIDE DI PAG. 342)

L'effetto dei vincoli strutturali è tale che tutto il parenchima polmonare (bronchioli e alveoli) interdipendente nelle sue singole funzioni viene trainato verso l'esterno.

SPIEGAZIONE GRAFICO DELLA PRIMA SLIDE DI PAG. 342

L'effetto della pressione transpolmonare insieme al beneficio prodotto dalla struttura di questi vincoli fanno sì che se uno misura **la resistenza** delle vie aeree in funzione della profondità degli atti del respiro in condizioni statiche (facciamo respirare a tutti i valori che vanno dal volume residuo fino alla capacità polmonare totale, cioè per valori continui che vanno ~ da 2 a 6, e poniamo il volume polmonare totale in ascisse) questa varia: **è massima a livelli di volume residuo ed è minima a livelli di capacità polmonare totale**. (Il volume residuo è inferiore a 2, mentre la stima della capacità polmonare è 6).

Ciò è l'effetto della risposta meccanica passiva dei bronchioli al gradiente di pressione transpolmonare e funziona bene perché esiste la trazione laterale che usa l'interdipendenza tra i singoli bronchioli.

Ciò comporta che respirare più profondamente implica certamente più lavoro, ma meno di quanto sarebbe se non si riducessero le resistenze. Il modo in cui sono fatti i polmoni fa sì che mentre si allargano, con più lavoro muscolare, diminuiscono le resistenze e quindi l'aumento di lavoro è meno di quello che sarebbe a parità di resistenze.

RIFERENDOSI ALLA PARTE INFERIORE DELLA TABELLA NELLA SECONDA SLIDE DI PAG. 342

I polmoni si aprono di più durante l'inspirazione e possono collassare durante l'espirazione forzata, cioè le vie aeree non cartilaginee, ovvero i bronchioli più profondi, possono ridursi di raggio fino eventualmente a collassare, lasciando l'aria intrappolata, implicando in generale un enorme sforzo della muscolatura espiratoria.

Le vie aeree possono essere occluse da un accumulo di muco; ciò è al confine tra la fisiologia e la patologia.

Ritornando al primo punto, un'espirazione forzata può provocare un collasso delle vie aeree, una chiusura, un'occlusione; questo è un fenomeno importante per la patologia ed è importante avere chiaro il meccanismo.

LA SPIEGAZIONE DI CIO' E' TRATTATA RIFERENDOSI ALLA PRIMA SLIDE DI PAG. 343

<u>PRIMA FIGURA</u>: rappresenta la condizione di fine inspirazione forzata.

Le vie aeree sono chiuse e la pressione di rilasciamento è misurata al manometro, che corrisponde a una valvola del boccaglio.

Siamo in condizioni statiche.

A capacità polmonare totale la pressione intrapleurica è a valori più negativi delle condizioni statiche, cioè a -30.

(NB: non bisogna fissarsi sul valore fisso di -5, che corrisponde alla condizione dell'equilibrio. Qua infatti siamo ad un massimo di inspirazione, trattenendo attivamente il respiro contro un'elettrovalvola la pressione intrapleurica è molto negativa, arriva a -30).

La pressione alveolare è zero, perché siamo alla fine di una inspirazione e non si applica forza.

A capacità polmonare totale non c'è distinzione tra pressioni legate al polmone e pressioni legate alla gabbia toracica.

<u>Questa figura perciò rappresenta una condizione di riposo dopo un'inspirazione massimale.</u>

<u>SECONDA FIGURA</u>: rappresenta una espirazione forzata, che corrisponde all'inizio a un flusso di 15 l sË‰¹

(NB: questo valore può sorprendere.

La VEMS o FEVï€± normale è l'80% della capacità vitale, che è 4,5.

L'80% di 4,5 non è certo 15 l sË‰¹.

Ciò vuol dire che anche nel ristretto ambito di un secondo si fa la media; nelle prime frazioni di un secondo la velocità può essere molto più alta.

La VEMS è all'intero primo secondo.

Nella prima frazione di questo primo secondo la velocità è ancora più alta.)

Da una pressione alveolare di 0, cioè uguale a quella atmosferica, e da una pressione intrapleurica di -30, in questa condizione, in cui i muscoli espiratori attivamente spingono per restringere la gabbia toracica e il polmone insieme ad essa fino al suo volume minimo residuo, la pressione intrapleurica diventa positiva, più alta di quella atmosferica fino a 60cmH2O.

(NB: la pressione intrapleurica non è sempre negativa, ma cambia a seconda delle condizioni.

La pressione intrapleurica è negativa a riposo, più negativa nell'inspirazione forzata, mentre nell'espirazione forzata, quando la gabbia toracica spinge, la pressione intrapleurica diventa positiva)

Le frecce sono tutte rivolte verso l'interno poiché è la parete che spinge e sono il diaframma e i muscoli intercostali espiratori che spingono il polmone a restringersi.

In questa condizione la pressione alveolare diventa molto positiva, rispetto a quella atmosferica; mentre le variazioni del respiro tranquillo sono tra 0, -1 e +1 cmH2O, qui, in attività, si arriva a 90.

La differenza tra la pressione intralveolare e la pressione intrapleurica è 90-60= 30cm che spingono l'alveolo verso l'espansione.

La pressione di 90, che i muscoli espiratori che si contraggono fanno sì che si realizzi all'interno dell'alveolo, incontra la resistenza delle vie aeree; quindi, idealmente, si arriva a una variazione continua di pressione come mostrato nella figura.

Nella figura le vie aeree sono semplificate come se fossero un unico tubo in cui la pressione da 90, che è la pressione che si realizza negli alveoli per la spinta dei muscoli, diventa 80, 70, 60…fino a arrivare a 0 alla bocca.

TERZA FIGURA: qui la pressione interna al polmone è 60 (non è quella del singolo alveolo, ma una pressione media), così come quella intrapleurica.

Considerando un dato punto dell’albero bronchiale in cui la pressione è 70, vi è ancora un gradiente di 70-60=10cmH2O.

Siamo ancora nel primo secondo, poiché il flusso è 10 l sË‰¹; è ancora un volume di flusso, cioè un volume nel tempo che esce dall’albero bronchiale, molto elevato.

Se continuiamo a espirare si arriva a un punto in cui la pressione nell’alveolo è un po’ più bassa, perché l’aria è uscita; il gradiente pressorio parte, perciò, da valori un po’ più bassi e diminuisce fino a zero all’uscita delle vie aeree.

La pressione intrapleurica rimane 60.

Nel tempo dell’espirazione si arriva a un punto spaziale a un dato livello delle vie aeree in cui la pressione nelle vie aeree, che sta scendendoprogressivamente rispetto a quella dell’alveolo, è uguale a quella che esiste a livello intrapolmonare, che misuriamo come pressione intrapleurica.

(Nell’alveolo la pressione da 90 passa a 80 e a 80 incontrando resistenze diminuisce progressivamente)

Questo punto si chiama **PUNTO DI UGUAL PRESSIONE**.

Il fenomeno che si realizza nell’espirazione forzata si chiama COMPRESSIONE DINAMICA DEI BRONCHI.

Al punto di ugual pressione, in cui la pressione interna delle vie aeree è ugualealla pressione esterna, nell’ambito del polmone, le vie si chiudono e collassano.

Si spiega così la frase iniziale: i polmoni possono collassare durante l’espirazione forzata, le vie aeree possono chiudersi e l’aria rimane intrappolata.

Se il punto di ugual pressione corrisponde a bronchi e bronchioli cartilaginei non succede niente, perché la cartilagine è abbastanza robusta da resistere alla pressione esterna.

Se però il punto di ugual pressione è a livello di bronchioli sprovvisti di cartilagine, questi collassano; quindi ci può essere un collasso solo se il punto di ugual pressione corrisponde a un livello anatomico di bronchioli non cartilaginei.

Ciò si realizza quando le resistenze delle vie aeree sono aumentate, poiché il punto di ugual pressione sarà più prossimale agli alveoli e più distante rispetto ai bronchi.

Ciò succede nelle **broncopneumopatie croniche ostruttive**.

Nelle BPCO aumenta la resistenza delle vie aeree (basta pensare a una bronchite con accumulo di muco che ostacola la fuoriuscita); la resistenza aumentata fa sì che la caduta di pressione sia così vicina ai bronchi che il punto di ugual pressione si trova a livello di bronchioli non cartilaginei.

Infatti nelle BPCO c’è un volume residuo aumentato e un volume polmonare totale aumentato, proprio perché l’aria rimane dentro, poiché c’è una resistenza aumentata fino ad arrivare a eventuali ostruzioni da muco nella bronchite cronica (ciò è simile nell’enfisema).

In particolare l’aria rimane dentro nell’espirazione forzata; più uno si sforza e più collassa, perché il punto di ugual pressione si trova più vicino agli alveoli. Il bronchiolo collassa e l’aria rimane negli alveoli.

SPIEGAZIONE SECONDA SLIDE PAG. 343

Il primo dei quattro grafici è la curva del volume: aumenta nell'inspirazione e diminuisce nell'espirazione; è riferito al volume corrente a riposo 0,5.

Il secondo grafico mostra la variazione di pressione intrapleurica in condizioni statiche (linee tratteggiate) e in condizioni dinamiche (linee continue).

Si nota subito che le linee sono opposte e non simmetriche: nell'inspirazione la linea del respiro dinamico, forzato, (linea continua) è a sx rispetto alla linea tratteggiata del respiro a riposo e così è anche nell'espirazione; ciò vuol dire che ci sono pressioni più negative nella condizione dinamica rispetto a quella statica nell'inspirazione, meno negative nell'espirazione.

NB:PRESSIONE TRANSTORACICA

Significa pressione intrapleurica.

Quella che chiamiamo pressione intrapleurica di fatto è ΔP, cioè la differenza tra pressione intrapleurica e pressione atmosferica.

Indica di quanto la pressione intrapleurica è solitamente meno, o in certi casi (respirazione forzata) più, di quella atmosferica.

Nel terzo grafico si vede il flusso, che nel respiro tranquillo a riposo è 0,5 l; qui c'è una forzatura, perché è difficile immaginare un respiro forzato sul volume corrente.

Il fatto che le due curve si riferiscano agli stessi volumi è un po' un artificio, poiché la respirazione dinamica, per definizione, non si fa sul volume corrente a riposo.

Sarebbe come dire: il grafico della respirazione in condizioni dinamiche si riferisce a quella porzione di volume uguale al volume corrente che si scambia tra interno e esterno anche in condizioni dinamiche.

Volume corrente 0,5 l è a riposo…le condizioni dinamiche non sono a riposo.

Nel quarto grafico vi è la pressione transmurale, da noi chiamata pressione alveolare.

E' una differenza di pressione tra quella negli alveoli e quella atmosferica Pa-Pb (dove b vuol dire barometrica).

Concentrandosi sul secondo grafico:

le variazioni dinamiche sono le curve continue, site a sinistra sia in inspirazione che in espirazione; corrispondono a un'attività contro le resistenze sia elastiche che viscose.

NB: a inizio lezione sono state distinte le resistenze elastiche in condizioni statiche e le resistenze non-elastiche in condizioni dinamiche; ciò però non vuol dire che in condizioni dinamiche le resistenze elastiche non ci siano. Di fatto ci sono, perché il polmone deve sempre espandersi.

Le resistenze non-elastiche si aggiungono a quelle elastiche in condizioni dinamiche.

Le condizioni dinamiche sono dominate dalle resistenze non-elastiche che sono più importanti durante l'attività forzata, anche se ciò non elimina le resistenze elastiche, poiché ovviamente il polmone e la gabbia toracica devono espandersi (c'è sempre la tensione superficiale, il surfattante).

Nelle situazioni statiche il polmone e la gabbia toracica lavorano contro le resistenze elastiche; nelle condizioni dinamiche lavorano sia contro le resistenze elastiche che contro le resistenze viscose.

Se poi la respirazione è affrettata e profonda si aggiungono anche le resistenze inerziali, cioè gli attriti del parenchima.

La differenza massima tra le due curve nell'inspirazione corrisponde a un punto B; questo punto di massima differenza corrisponde a un livello in cui:

- è massima la pressione transmurale, cioè la "subatmosfericità" della pressione alveolare

- è massimo il flusso

Lo scostamento reciproco fra le due curve sarà legato a variazioni di flusso, dipendenti dalla pressione transmurale, ovvero alveolare, momento per momento.

RIFERENDOSI ALLA PRIMA SLIDE DI PAG. 344 COMMENTANDO LA FIGURA A SX

In condizione dinamica, rispetto alla condizione statica, nell'inspirazione il flusso che scende nelle vie aeree è ostacolato dalle resistenze non-elastiche, soprattutto viscose, e perciò richiede un lavoro muscolare in più.

La pressione intrapleurica è più negativa e la pressione transpolmonare è più positiva, perché il lavoro, oltre a vincere le resistenze elastiche, deve vincere quelle non-elastiche, cioè il relativo ostacolo all'aria che deve arrivare agli alveoli.

NB: la pressione intrapleurica non è una causa, ma una misura del lavoro muscolare.

Il flusso "resta indietro" e per farlo arrivare all'alveolo c'è bisogno di una pressione alveolare più negativa, espressione di una pressione intrapleurica più negativa (più alta in valore assoluto), e di una pressione transpolmonare più alta (in valore sia relativo, che assoluto).

L'inverso succede nella condizione di espirazione.

Qui la curva della pressione intrapleurica a riposo è verso destra, cioè corrisponde a valori di minor *(a mio parere maggiore, ovvero corrisponde a valori più negativi, NdR)* negatività rispetto alla pressione che si realizza in condizioni dinamiche.

Per le resistenze viscose alla fuoriuscita di aria la pressione all'interno dell'alveolo rimane un po' più positiva all'inizio e durante le fasi dell'espirazione, ciò perché durante l'espirazione c'è un ostacolo all'uscita, una resistenza aggiunta (così come nell'inspirazione c'è un ostacolo all'ingresso).

La pressione positiva nell'alveolo spinge verso l'uscita, aiutando la contrazione dei muscoli respiratori; per questo la contrazione dei muscoli respiratori deve generare un gradiente di pressione intrapleurica più piccolo.

Ciò fa la differenza tra le curve delle variazioni di pressione intrapleurica, ovvero transtoracica, nelle condizioni dinamiche (curva continua) e nelle condizioni statiche (curva tratteggiata).

In inspirazione c'è bisogno di lavoro in più e quindi la pressione intrapleurica è più negativa.

In espirazione c'è bisogno di lavoro in meno e quindi c'è una pressione intrapleurica meno negativa.

Tutto ciò in condizioni di riposo e in condizioni dinamiche, per i volumi equivalenti alle condizioni di riposo

RIFERENDOSI ALLA SECONDA SLIDE DI PAG.344

Guardiamo cosa succede in condizioni di ventilazione aumentata, di iperventilazione moderata e di iperventilazione intensa.

Consideriamo l'equivalente della pressione transtoracica, cioè della pressione intrapleurica, misurata con la manometria esofagea.

In piccolo in alto a sx vi è la figura riferita al volume polmonare totale.

Nel grafico grande invece si considera la parte cerchiata nel grafico piccolo, cioè da 0 al 1,5 l di volume corrente.

In questa situazione il volume corrente sotto sforzo varia in valori più ampi rispetto al volume corrente di 0,5 della slide precedente; va da 0 a 1,5.

0 è l'inizio della attività respiratoria e vuol dire capacità funzionale residua.

0 volume corrente vuol dire capacità funzionale residua, infatti la curva parte da -5, che è il livello di pressione intrapleurica che corrisponde all'equilibrio tra forze di espansione e forze di retrazione.

La curva centrale più scura è la curva in condizioni statiche; è un segmento della curva della manometria esofagea.

In condizioni dinamiche a riposo (cioè tagliando una parte che corrisponde al volume corrente di riposo in una curva dinamica) le variazioni di pressione intrapleurica (o endopleurica o transtoracica) sono maggiori; in altri termini, la pressione è più negativa in inspirazione e meno negativa o positiva in espirazione.

La pressione intrapleurica o transtoracica sarà più negativa rispetto alla condizione di riposo in inspirazione per l'aggiunta delle resistenze non elastiche; sarà invece meno negativa (se l'attività respiratoria è bassa o media) o addirittura positiva (in condizioni di elevata attività respiratoria) in espirazione, perché le resistenze elastiche si sottraggono dall'attività muscolare, poiché rimane una pressione più positiva nell'alveolo perchè c'è un ostacolo all'uscita dell'aria dall'alveolo.

RIFERENDOSI ALLA PRIMA SLIDE DI PAGINA 345

Lavoro respiratorio e lavoro cardiaco possono essere espressi con le seguenti formule.

Lavoro = forza · lunghezza

E' trasformabile nel prodotto pressione · volume, attraverso le semplificazioni:

pressione = forza/superficie

volume = misura lineare al cubo

(*le formule sono riportate nella slide; una spiegazione più dettagliata è stata fatta trattando il lavoro cardiaco*)

Il lavoro corrisponde ad un prodotto di pressione e volume ed è rappresentato da una curva chiusa pressione-volume che disegna una specie di poligono.

Nell'attività polmonare il poligono assomiglia a un triangolo.

Nel respiro a riposo ponendo in ordinate il volume corrente a riposo, dalla capacità funzionale residua (lo 0 della slide precedente) fino a 0,5 (tipico valore di riferimento del volume corrente a riposo) e ponendo in ascisse la pressione esofagea, presa come indice di pressione transtoracica ovvero intrapleurica, la curva pressione-volume è rappresentata dal triangolo A.

Durante l’inspirazione c’è un aumento immediato e rapido (onda quadra) del volume, dallo 0 della capacità funzionale residua al massimo del volume corrente e nello stesso tempo la pressione intrapleurica diventa più negativa, da -5 a -10 cmH2O.

Nell’espirazione invece avviene l’inverso, cioè la pressione intrapleurica ritorna al valore di riposo di -5 cmH2O e il volume ritorna al livello di capacità funzionale residua.

Piccola precisazione: la figura si riferisce alle condizioni di riposo e mostra la quota di lavoro dinamico corrispondente alla condizione di riposo. Nonostante alle condizioni di riposo le resistenze non-elastiche siano trascurabili, queste resistenze sono riportate in figura.

Al triangolo A, che rappresenta il lavoro contro le resistenze elastiche, si aggiunge il lavoro contro le resistenze non-elastiche o resistenze al flusso.

Perciò l’area ideale del lavoro respiratorio in condizioni di riposo è un triangolo pressione-volume sia in inspirazione che in espirazione (con salita ripida e discesa ripida del volume in entrambe le fasi), a cui bisogna aggiungere l’area pressione-volume dell’attività respiratoria nelle due fasi (inspirazione e espirazione) durante l’attività dinamica.

Per questo c’è una quota in più (area B) nella condizione dinamica, in cui valgono anche le resistenze al flusso che ostacolano il lavoro respiratorio in inspirazione; l’area del poligono risultante sarà perciò più grande poichè la figura del lavoro respiratorio in inspirazione ha una parte rotonda che corrisponde alla dinamica delle resistenze non-elastiche.

C’è invece una quota che si sottrae nell’espirazione (area C) che corrisponde al lavoro in meno dovuto al fatto che le resistenze al flusso facilitano il lavoro espiratorio; l’area del poligono sarà perciò più stretta.

RISPIEGANDO BREVEMENTE LA FIGURA:

L’area che rappresenta il prodotto pressione-volume è un triangolo (con il bordo tratteggiato) con variazioni proporzionali di pressione e volume nella fase inspiratoria ed espiratoria.

A queste variazioni si sovrappongono quelle dovute alle resistenze non elastiche, trascurabili nel respiro corrente, ma comunque rapportate in figura al respiro corrente a riposo.

Queste si aggiungono **in inspirazione**, perché bisogna esercitare una pressione intrapleurica più negativa a parità di volume ad ogni livello di volume, facendo lavorare di più i muscoli inspiratori.

NB: l’attività dei muscoli inspiratori si riflette nella negatività intrapleurica.

Più muscoli inspiratori sono attivi, più tendono il polmone, maggiore ritorno elastico generano,

più danno una pressione intrapleurica negativa.

La rappresentazione grafica perciò corrisponde a un’area aumentata.

Ciò significa che per ogni variazione di volume corrisponde una variazione di pressione più grande.

Il contrario avviene **nell’espirazione**: l’area triangolare, che rappresenta il prodotto pressione-volume a livello corrente, viene ristretta per la sottrazione del lavoro espiratorio risparmiato per il fatto che in ogni alveolo rimane un po’ più d’aria di quella che rimarrebbe se non ci fossero le resistenze al deflusso (vi è una certa pressione, superiore a quella atmosferica, che spinge verso fuori).

RIFERENDOSI ALLA SECONDA SLIDE DI PAG 345

(*il professore fa notare che erroneamente il volume corrente in questi grafici è 1L invece che 0,5L*)

Questi grafici si riferiscono a condizioni sotto sforzo.

GRAFICO CENTRALE: lavoro in condizioni normali.

Corrisponde ai grafici della slide precedente.

Unisce in un unico grafico inspirazione ed espirazione

Facciamo qualche considerazione di patologia, sempre nella grossa distinzione tra patologie ostruttive e patologie restrittive.

GRAFICO A SX: nelle **patologie ostruttive la quota di lavoro che aumenta è quella contro le resistenze al flusso**, le resistenze delle vie aeree, le resistenze viscose. Il compenso sarà legato a un aumento di volume corrente.

NB:questo grafico mostra il volume corrente a riposo nelle patologie ostruttive.

Poiché nelle patologie ostruttive (enfisema, bronchite cronica) aumentano le resistenze al flusso e non è alterata o addirittura è aumentata la compliance, **il sistema si adatta tendendo a respirare meno frequentemente**, poiché ad ogni atto respiratorio giocano le resistenze al flusso, **e più profondamente aumentando il volume corrente**.

Ciò però funziona fino a un certo punto, poiché siamo nella stessa situazione di costrizione dinamica o punto di ugual pressione alterato, che darà anche problemi respiratori.

Quindi se uno respira profondamente deve farlo anche lentamente, altrimenti rischia di forzare l'espirazione; ciò conviene, poiché ridurre la frequenza vuol dire respirare più lentamente e quindi evitare il rischio di un'ostruzione dinamica.

Il consiglio è perciò respirare profondamente e lentamente.

GRAFICO A DX: Il contrario avviene nelle **forme restrittive** (fibrosi, danni anatomici come cifosi e scoliosi di grado elevato, problemi di espansione del polmone o della gabbia toracica, distrofia muscolare) in cui **è aumentato il lavoro elastico**.

In questo caso è un problema di resistenze elastiche, cioè c'è un problema di espansione del polmone o della gabbia toracica, non c'è un problema di passaggio di aria; nelle forme ostruttive invece è un problema di resistenze viscose.

Il compenso sarà una riduzione del volume corrente e un aumento della frequenza, poiché non vi sono ostacoli rappresentati dalle resistenze viscose, ma vi sono ostacoli all'espansione. Il compenso perciò sarà quello di respirare superficialmente e frequentemente.

Ciò però con il limite che la ventilazione alveolare deve fare i conti con la presenza degli spazi morti; lo spazio morto si sottrae ad ogni atto inspiratorio e perciò se uno respira più frequentemente sottrae più volte i 150ml "che tutti abbiamo di zavorra". (Nel caso delle forme ostruttive c'è invece il rischio dell'espirazione forzata con collasso delle vie aeree).

Per questo un respiro frequente e superficiale rischia di diventare inutile come il respiro del cane quando deve solo disperdere calore evaporando attraverso le vie aeree.

Si hanno perciò compensi che hanno però dei limiti.

RIFERENDOSI ALLA SLIDE DI PAG 346

In relazione alle due forme di lavoro respiratorio, che è comunque un lavoro di muscoli, ma che si ripartisce in una quota contro le resistenze elastiche, aumentata nelle patologie restrittive, e in una quota contro le resistenze non-elastiche, aumentata nelle patologie ostruttive, si può delineare la frequenza ottimale del respiro per faticare e lavorare meno.

Scomponendo il lavoro respiratorio (nel grafico è considerato nel tempo, anche se ciò non è importante) in funzione della frequenza respiratoria in cicli al minuto si nota che:

- il lavoro statico, cioè quello contro le resistenze elastiche, ha un massimo a frequenze respiratorie minime e diminuisce via via che aumenta la frequenza respiratoria. Ciò perché via via che aumenta la frequenza, il respiro diventa più superficiale con riduzione di ventilazione alveolare

- il lavoro dinamico, cioè quello contro le resistenze al flusso, aumenta via via che aumenta la frequenza respiratoria, poiché il flusso diventa più turbolento.

Da ciò si conclude che, poiché all'aumentare della frequenza a parità di ventilazione alveolare il lavoro statico diminuisce e quello dinamico aumenta, **il lavoro totale misurato è minimo a una frequenza a riposo di 12-15 cicli al minuto**.

La frequenza a riposo di 12-15 cicli al minuto rappresenta il miglior compromesso tra un lavoro statico, che diminuisce con la frequenza, e un lavoro dinamico, che aumenta con la frequenza.

In termini ergonomici di economizzazione del lavoro questo rappresenta il miglior compromesso tra i due tipi di spesa energetica.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 18/12/2012

Sbobinatore: Biagio Anselmi

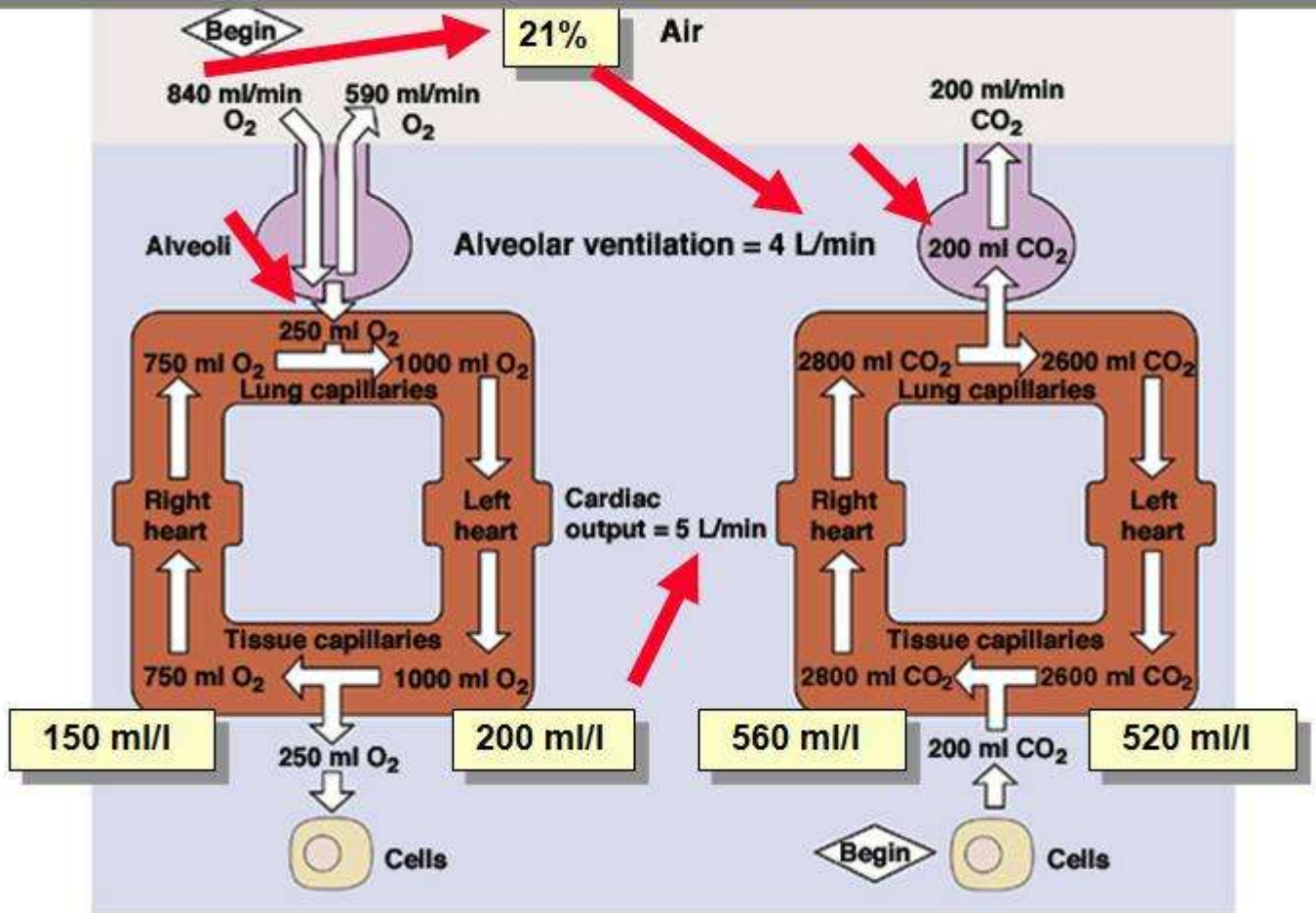
Lezione di Fisiologia I del 18/12/2012

Prof: G. Tassinari

SCAMBI GASSOSI ALVEOLOCAPILLARI

In media in condizioni di riposo nei polmoni entrano 840ml/min di ossigeno e ne escono 590ml/min questo perché l'ossigeno è il 21% dell'aria che respiriamo. La ventilazione polmonare media a riposo è 6l. La ventilazione alveolare è una quota della ventilazione polmonare. È la stessa diminuita tante volte quanti sono gli atti respiratori più lo spazio morto circa 4l/min. Il 21% quindi è 840ml.

Per i valori di pressione parziale 250ml è la quantità di ossigeno che si può estrarre. Tutto questo va a diluirsi nei 5l della gittata cardiaca (il flusso che arriva al polmone così come al grande circolo nell'unità di 1 minuto).

Arrivano all'alveolo 750ml di ossigeno quindi 150ml/l. Nel sangue arterioso invece ne troviamo 200ml/l e quindi un litro di ossigeno nella gittata cardiaca.

L'anidride carbonica è 2800ml nel sangue venoso e 2600ml nel sangue arterioso. La CO_2, nonostante la quantità, non crea nessun problema perché diffonde facilmente. Siamo dei forti produttori di CO_2 all'incirca 200ml/min. Nel minuto si consumano quindi 250 ml di O_2 e si eliminano 200ml di CO_2.

Ma non si accumula CO_2! Nel sangue è presente in quantità maggiore dell'ossigeno, ma se si accumulasse si avrebbero 50ml in più al minuto e saremmo stracarichi di anidride carbonica: questo non succede perché questi valori corrispondono a determinate condizioni metaboliche.

Il **quoziente respiratorio (QR)** misura il rapporto fra la CO_2 prodotta e l'O_2 consumato e il suo valore, in media in una dieta mista, è attorno a 0,8 (si consuma più O_2 di quanta CO_2 venga prodotta). Questo perché i grassi le proteine e i carboidrati hanno quozienti respiratori diversi:

-grassi 0,7 (bruciando grassi produciamo ancora meno CO_2)

-proteine 0,8

-carboidrati 1 (tanta CO_2 quanto O_2 visibile dall'equazione $C_6H_{12}O_6+6O_2=6CO_2+6H_2O$)

Questo farebbe pensare che il QR non possa essere maggiore di 1,tuttavia quando si convertono carboidrati in grassi abbiamo una sorta di risparmio di ossigeno e il QR diventa maggiore di 1. Questa è una situazione reale; esiste una situazione dove vi è un apparente aumento (apparente= non metabolico) e questo succede nell'iperventilazione e nell'acidosi (le acidosi possono dipendere da un accumulo di CO_2 che si idrata e si dissocia oppure da accumuli di metaboliti acidi).

Simmetricamente il QR può scendere anche sotto 0.7; questo accade nella conversione da grassi a carboidrati (situazione reale) oppure nella riduzione apparente data da ipoventilazione ed alcalosi.

Pressioni di O2 e CO2 nell'aria alveolare nei vasi e nei tessuti

Le pressioni parziali sono in proporzione diretta con le percentuali in volume. Nell'aria la pressione parziale dell'O_2 è di 160mmHg poiché è il 21% di 760mmHg. La CO_2 ha una pressione parziale di 0,3mmHg.

Nell'aria alveolare vi è una pO_2 di 105mmHg, e pCO_2 di 40mmHg. Quello che si misura negli alveoli è l'equivalente in pressione parziale di quello che è presente nel plasma che fuoriesce dal capillare. L'aria presente nell'alveolo è in equilibrio con l'aria presente alla fine del capillare. La pressione della CO_2, poiché questa diffonde meglio, è uguale all'inizio e alla fine del capillare mentre quella dell'O_2 può variare. Nel capillare arriva O_2 che ha una pressione parziale di 40mmHg che sono una proporzione molto più piccola rispetto ai 100mmHg del sangue arterioso di quanto sia il 75% in volume rispetto al 100%(*non si capisce ndr*). L'emoglobina è satura al 75% quando la pressione parziale di ossigeno è pari a 40mmHg. La CO_2 arriva al polmone con una pressione di 46mmHg e ne esce con una di 40mmHg che è corrispondente a quella alveolare. Quindi per lo spostamento della CO_2 basta un gradiente di 6mmHg mentre per la diffusione dell'ossigeno serve un gradiente di 60mmHg.

La legge di Dalton afferma che in una miscela gassosa la pressione esercitata da ciascun gas (pressione parziale) è indipendente da quella esercitata dagli altri gas e proporzionale alla sua concentrazione.

Se consideriamo lo scambio diffusivo vale la **legge di Henry**: la quantità di un gas disciolto in un liquido è direttamente proporzionale alla pressione parziale dei gas con cui il liquido è in equilibrio (secondo la solubilità del gas nel liquido cioè il coefficiente │□ϒ).

Per CO_2│□ϒ=0.59; per O_2│□ϒ=0.024

Questo vuol dire che l'anidride carbonica è più solubile e quindi diffonde meglio rispetto all'ossigeno.

La legge di Graham invece afferma che la velocità di diffusione di un gas in un liquido è direttamente proporzionale al suo coefficiente di solubilità (│□ϒ) e inversamente proporzionale alla radice quadrata del suo peso molecolare.

per CO_2, $\sqrt{44}$; per O_2, $\sqrt{32}$

Velocità di diffusione CO_2/O_2=(0.59/0.024)*(rad32/rad44)=20.7

Quindi l'anidride carbonica è 20 volte più diffusibile dell'ossigeno.

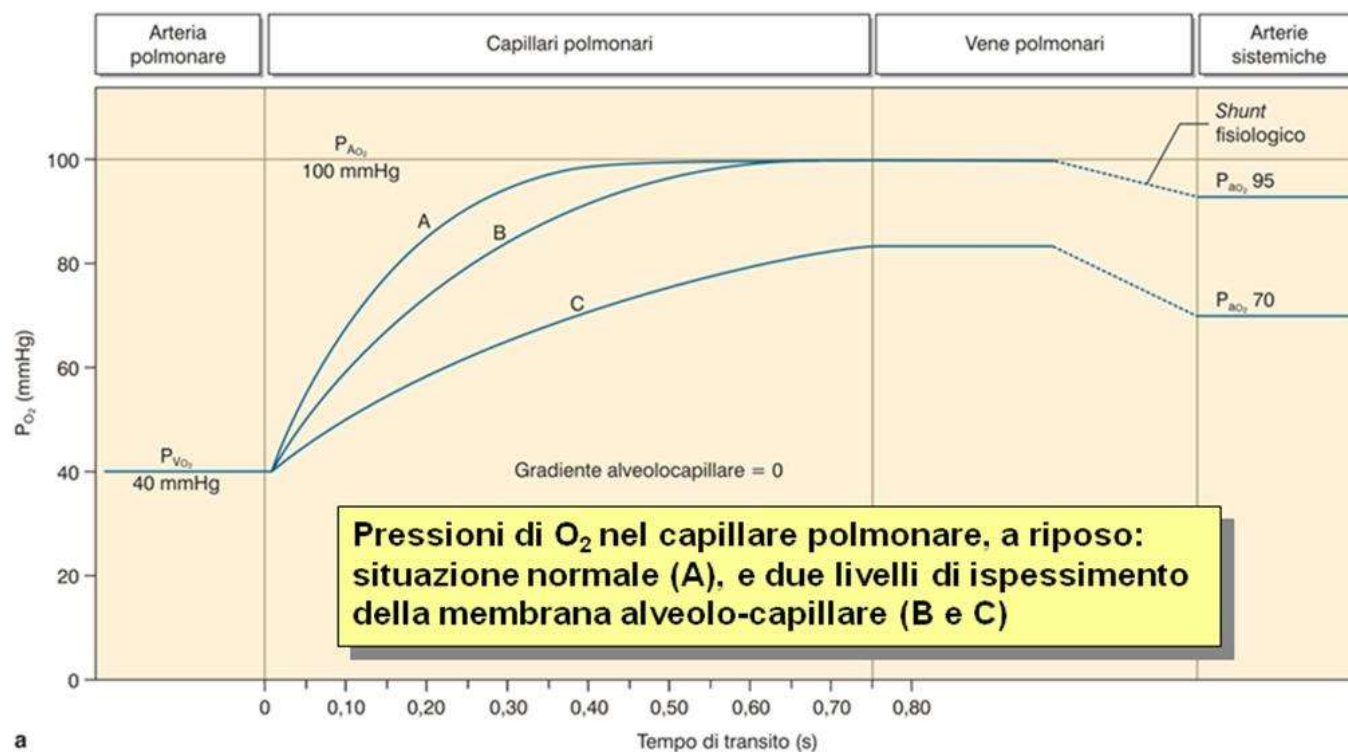
La diffusione è dovuta ai gradienti di pressione parziale (e quindi alla concentrazione) tra l'alveolo e il sangue dei capillari polmonari: dall'alveolo al sangue per l'ossigeno e dal sangue all'alveolo per l'anidride carbonica.

Le concentrazioni e le pressioni parziali cambiano in riferimento ad aria secca, aria umidificata e aria alveolare.

Nell'aria umidificata la pressione parziale dell'acqua aumenta e alla temperatura corporea corrisponde a 47mmHg. Quindi gli altri gas devono far posto diminuendo la loro pressione parziale. La pressione parziale dell'ossigeno passa allora a 150mmHg. Ad alta

quota quindi, dove la pressione totale è dimezzata, la pressione parziale di ossigeno ne risente molto di più. Per questo oltre alla pressione dimezzata bisogna tenere conto dello spazio che occupa la pressione parziale del vapore acqueo. Mentre a livello del mare non è così importante avere 10 mmHg in meno.

CONCENTRATION DE GAZ (% DU TOTAL)						
GAZ	AIR AMBIANT %	(mmHg)	AIR AMBIANT HUMIDIFIÉ %	(mmHg)	GAZ ALVÉOLAIRE %	(mmHg)
N_2	79,00	(600,4)	74,09	(563,1)	74,9	(569,2)
O_2	20,96	(159,3)	19,67	(149,5)	13,6	(103,4)
CO_2	0,04	(0,3)	0,04	(0,3)	5,3	(40,3)
H_2O	0	(0)	6,2	(47,1)	6,2	(47,1)
Total	100	(760)	100	(760)	100	(760)

Pressioni di O2 nel capillare polmonare, a riposo.

Nel transito del capillare l'ossigeno passa dai 40mmHg del sangue venoso ai circa 100mmHg che troviamo all'estremo arteriolare del capillare. Nella situazione normale la diffusione arriva all'asintoto di 100mmHg abbastanza presto. B rappresenta un modesto

grado d'ispessimento però raggiunge lo stesso i 100mmHg mentre C rappresenta un grave livello d'ispessimento (come nelle fibrosi o nelle infiammazioni croniche) e non arriva a 100mmHg.

Le pressioni di O2 e CO2 nell'aria alveolare cambiano (inversamente) durante ipo/iperventilazione

Alveolar ventilation/partial pressures

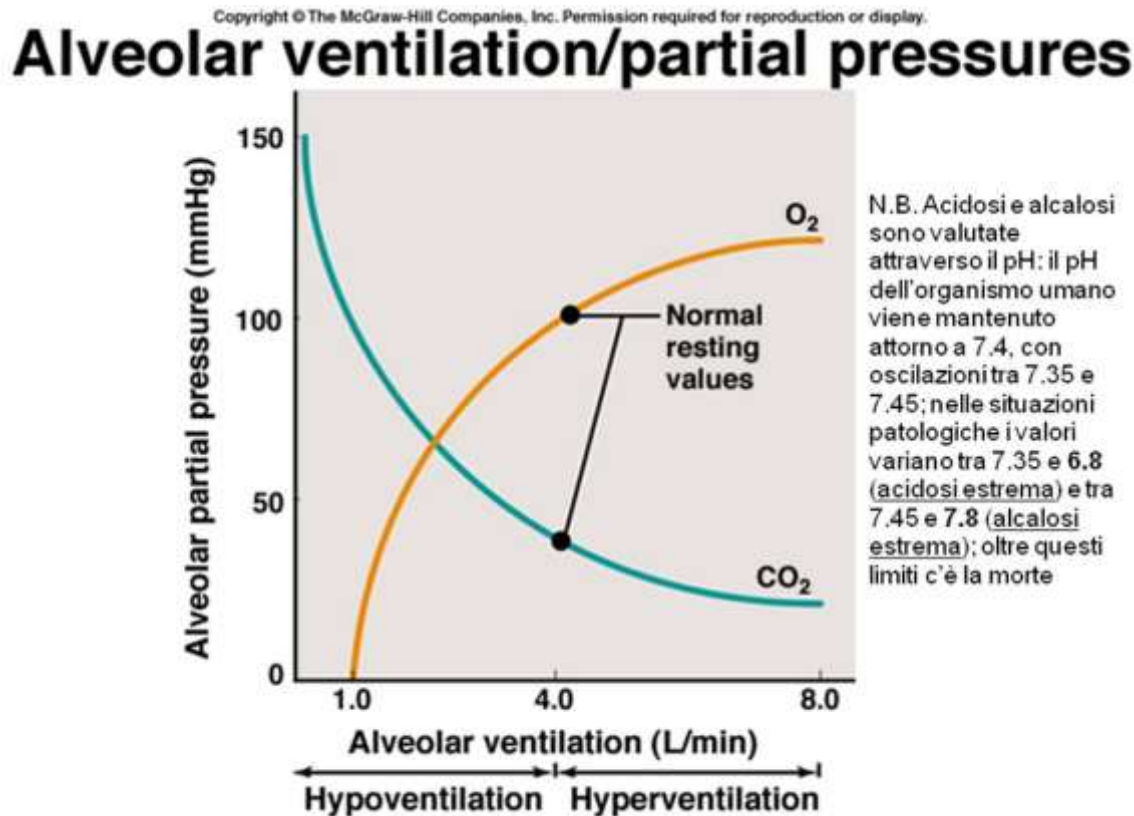
N.B. Acidosi e alcalosi sono valutate attraverso il pH: il pH dell'organismo umano viene mantenuto attorno a 7.4, con oscilazioni tra 7.35 e 7.45; nelle situazioni patologiche i valori variano tra 7.35 e **6.8** (acidosi estrema) e tra 7.45 e **7.8** (alcalosi estrema); oltre questi limiti c'è la morte

Questo grafico si riferisce ad una situazione normale in cui la CO_2 è a 40mmHg e l'O_2 corrisponde a circa 100mmHg per una ventilazione di 4l/min. Le due linee rappresentano le variazioni di questi valori di riferimento. Se l'attività respiratoria aumenta da 4 fino a 8l/min si ha un aumento della pressione parziale dell'ossigeno mentre quella dell'anidride diminuisce nell'aria alveolare. Se l'attività respiratoria diminuisce la pressione parziale dell'ossigeno tende a zero mentre quella dell'anidride carbonica aumenta. Gli estremi di sinistra della curva sono situazioni incompatibili con la vita. La situazione di ipoventilazione dà un'acidosi, vale a dire un aumento del ristagno di anidride e quindi una diminuzione del pH (acidosi di origine respiratoria o ipercapnia). Se si ventila molto, al contrario, si ha un'alcalosi poiché si elimina troppa CO_2 (ipocapnia).

TABLE 15-5 EFFECTS OF VARIOUS CONDITIONS ON ALVEOLAR GAS PRESSURES

Condition	Alveolar P_{O_2}	Alveolar P_{CO_2}
Breathing air with low P_{O_2}	Decreases	No change*
↑Alveolar ventilation and unchanged metabolism	Increases	Decreases
↓Alveolar ventilation and unchanged metabolism	Decreases	Increases
↑Metabolism and unchanged alveolar ventilation	Decreases	Increases
Proportional increases in metabolism and alveolar ventilation	No change	No change

*Breathing air with low P_{O_2} has no direct effect on alveolar P_{CO_2}. However, as described later in the text, people in this situation will reflexly increase their ventilation and that will lower P_{CO_2}.

Il primo caso, in cui si ha poco ossigeno, la pressione parziale di O_2 è diminuita mentre quella della CO_2 è invariata. Questa è tuttavia una situazione transitoria poiché in realtà si hanno dei cambiamenti fisiologici che portano alla diminuzione di quest'ultima. (gli altri casi sono stati semplicemente letti)

Ineguaglianze ventilazione-perfusione e altre fonti di ipossia

Le situazioni patologiche vengono racchiuse sotto il nome di ipossia. Il gradiente alveolo-arterioso (100mmHg) per il capillare polmonare 'ottimale' si realizza solo in casi particolari (come l'esercizio o l'alta quota) mentre esiste sempre tra alveoli e vene polmonari. Fa parte di quell'insieme di fenomeni che determinano un gradiente alveolo arterioso, si riferisce alla differenza della pressione parziale fra ossigeno nell'alveolo e ossigeno nell'aorta e nelle altre arterie.Infatti se noi andiamo a vedere anche dopo che il sangue è passato dal cuore allora osserviamo che a questo punto c'è una differenza ancora più alta, vale a dire che il gradiente fra alveolo e vene polmonari aumenta ancora oltre il cuore, cioè passando all'aorta.

La condizione A rappresenta la normalità. Nella situazione C l'alveolo è ventilato ma non perfuso, in questo caso il rapporto ventilazione/perfusione aumenta tendendo a infinito. Se invece l'alveolo è tappato (per accumulo di muco o collasso di alcuni alveoli) come nella situazione B abbiamo perfusione ma non ventilazione. Il rapporto tende allora a 0 riducendosi il numeratore. Quindi la composizione dell'aria alveolare varia da 0 a infinito non toccando mai gli estremi. C'è allora un continuo nel polmone che va da situazioni in cui il rapporto tende a 0 (pO_2 è molto bassa e pCO_2 è molto alta) a situazioni in cui il rapporto tende all'infinito (pO_2 molto alta e pCO_2 molto bassa).

Meccanismi automatici di controllo del muscolo liscio

Ci sono dei controlli automatici per il rapporto ventilazione/perfusione.

- Muscolatura bronchiolare: 1) se localmente la ventilazione eccede la perfusione (tanta aria poco sangue) si abbassa la pressione parziale di CO_2 quindi il muscolo liscio si contrae, si costringono i bronchioli, si riduce il flusso aereo (adeguamento verso il basso) 2) se la perfusione eccede la ventilazione (tanto sangue poca aria) si alza la pCO_2 che si accumula e quindi si ha rilasciamento del muscolo liscio bronchiolare e diminuita resistenza delle vie aeree (ripristino dei rapporti verso l'alto)

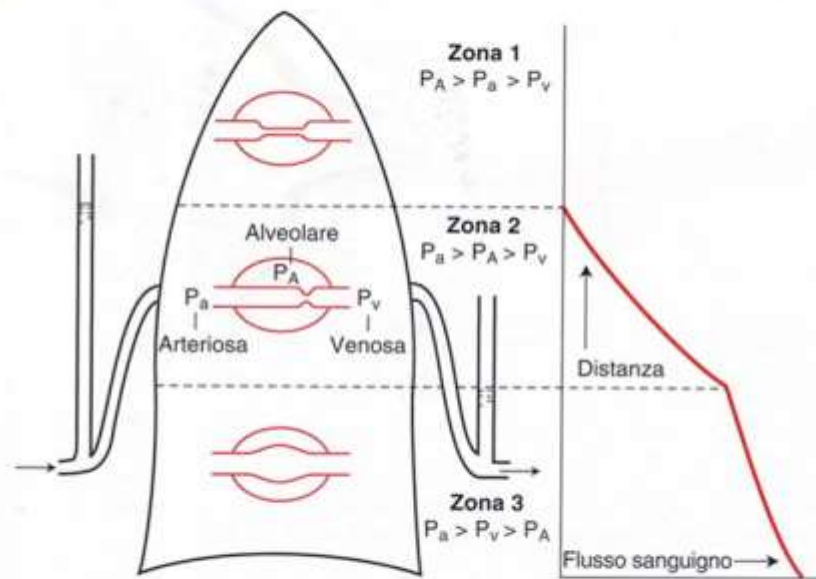
Tutto questo perché la muscolatura bronchiolare è prevalentemente controllata dalla pCO_2

- Muscolatura arteriolare: 1) se aumenta la ventilazione rispetto alla perfusione (quindi tanta aria poco sangue) aumenta la pO_2 quindi si ha dilatazione deivasi polmonari per minor contrazione del muscolo liscio arteriolare (diminuzione delle resistenze e rapporto che tende al normale verso l'alto 2) se aumenta la perfusione rispetto alla ventilazione (poca aria e tanto sangue) diminuisce la pO_2 quindi si ha maggior contrazione del muscolo liscio dei vasi polmonari quindi la costrizione dei vasi (adeguamento verso il basso)

Tutto questo perché la muscolatura arteriolare è prevalentemente controllata dalla pO_2

La risposta dei vasi polmonari alla pO_2 è contraria rispetto a quella del resto del circolo perché in quest'ultimo generalmente la diminuzione di pO_2 fa dilatare i vasi. Questa situazione particolare è tipica del polmone ed è chiamata vasocostrizione polmonare ipossica ed è necessaria per l'esclusione dal circolo polmonare delle zone dove arriva poco ossigeno. Spesso però si estende anche a zone del polmone normoventilate che finiscono per essere ipoperfuse, questo perché non è un meccanismo finemente regolato.

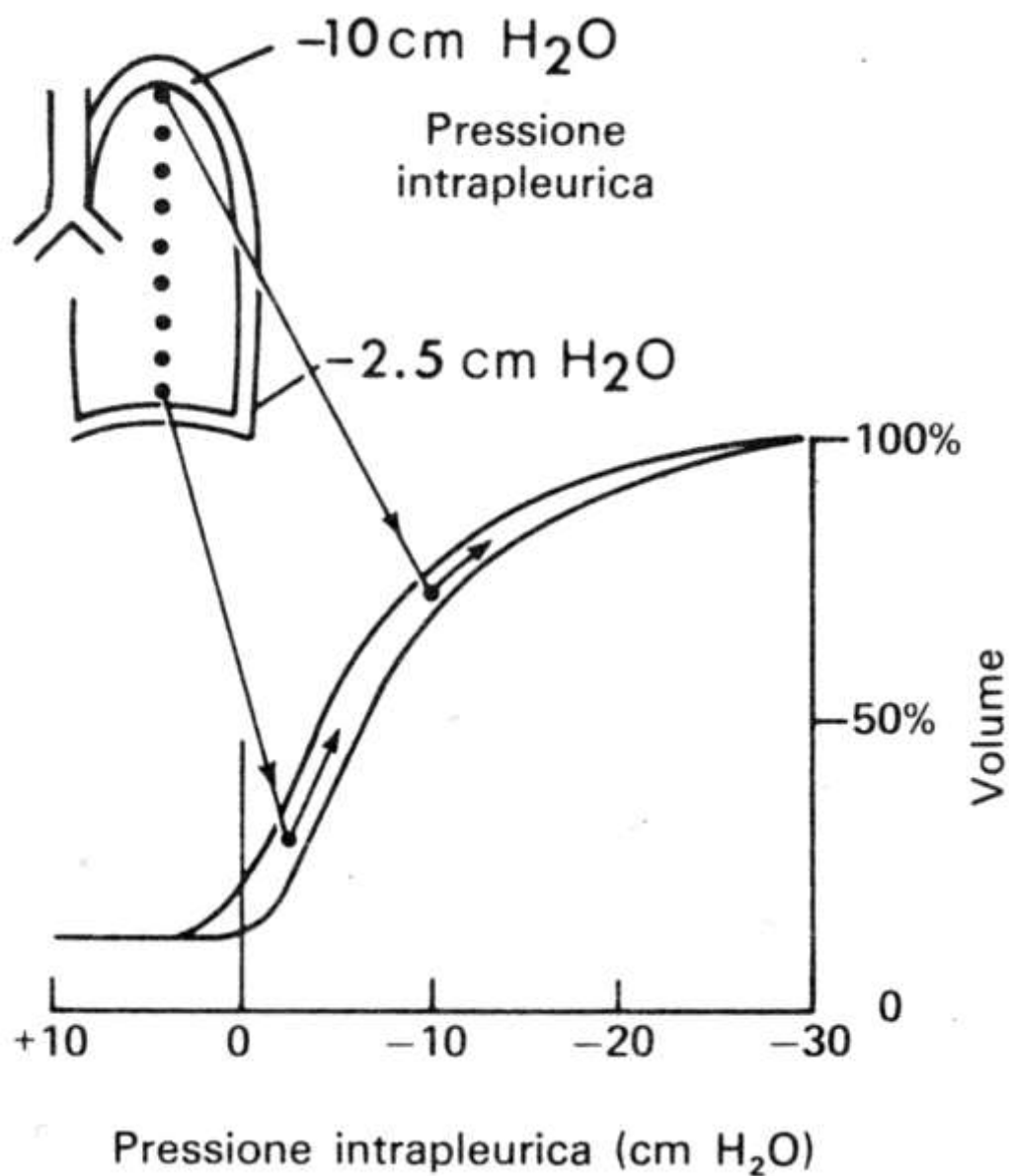
Nonostante i controlli automatici ci sono dei problemi legati al fatto che stiamo in posizione eretta. Succede che il piccolo circolo che già è a bassa pressione deve subire anche gli effetti della forza di gravità.

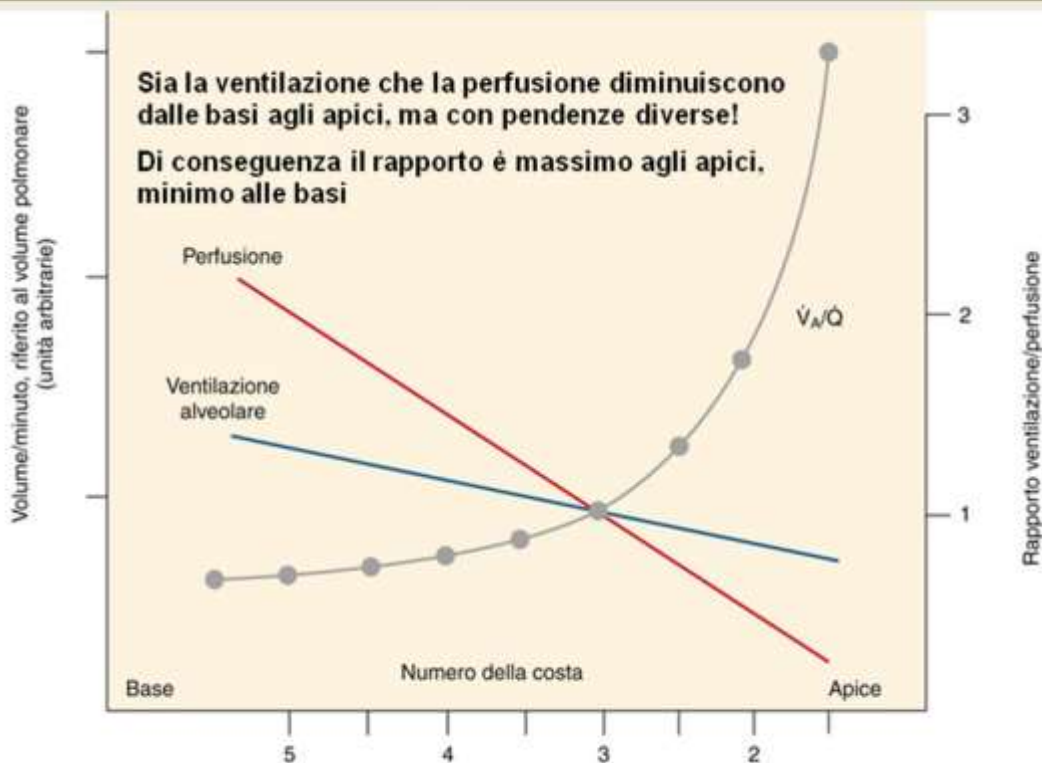
Il rapporto ventilazione/perfusione: differenze regionali (al netto dei controlli automatici!)

Il flusso sanguigno varia nelle diverse zone del polmone in ragione della differenza tra pressione alveolare, arteriosa e venosa (le quali ultime sono assai basse, e 23 mmHg più basse all'apice che alla base per un polmone di ca. 30 cm in stazione eretta); è comunque maggiore alla base che all'apice

PA= pressione alveolare; Pa= pressione arteriosa; Pv= pressione venosa

Difatti nelle zone più alte del polmone la pressione è più bassa. Nella zona 1 ci sono momenti in cui il circolo proprio non funziona. Nella zona 2 (ancora un po' più alta del cuore) c'è una spinta che è pari alla differenza fra pressione arteriosa e quella alveolare, in pratica il flusso comincia ad esserci anche se abbastanza piccolo. Nella zona 3 siamo a livello del cuore il flusso è regolare.

Fattori gravitazionali incidono anche sull'espansione degli alveoli (ventilazione) a parità di volume corrente. Questo perché succede che livelli diversi del polmone fanno si che la pressione intrapleurica sia meno negativa alla base che all'apice poiché sulla base pesa il polmone.

Guardando il grafico:

A pressione intrapleurica più bassa (meno negativa) tendente allo zero (verso la base) si ha un guadagno di volume, per cui gli alveoli alla base trovandosi in una zona più ripida della curva pressione-volume hanno un'espansione maggiore nell'inspirazione.

Il rapporto ventilazione/perfusione: differenze regionali

Sia la perfusione sia la ventilazione aumentano dall'alto al basso ma con due pendenze diverse. Agli apici la ventilazione prevale sulla perfusione, alle basi la perfusione prevale sulla ventilazione. Nella realtà del polmone c'è una disomogeneità per cui agli apici il rapporto tra ventilazione e perfusione è 3 (*o 1,3?? ndr*) mentre alle basi scende a 0.65. Il gradiente alveolo-arterioso dipende in primo luogo dalla ineguaglianza ventilazione-perfusione presente nel polmone normale e dalle differenze altitudinali e quindi dall'effetto della gravità sia sul circolo sia sul volume aereo.

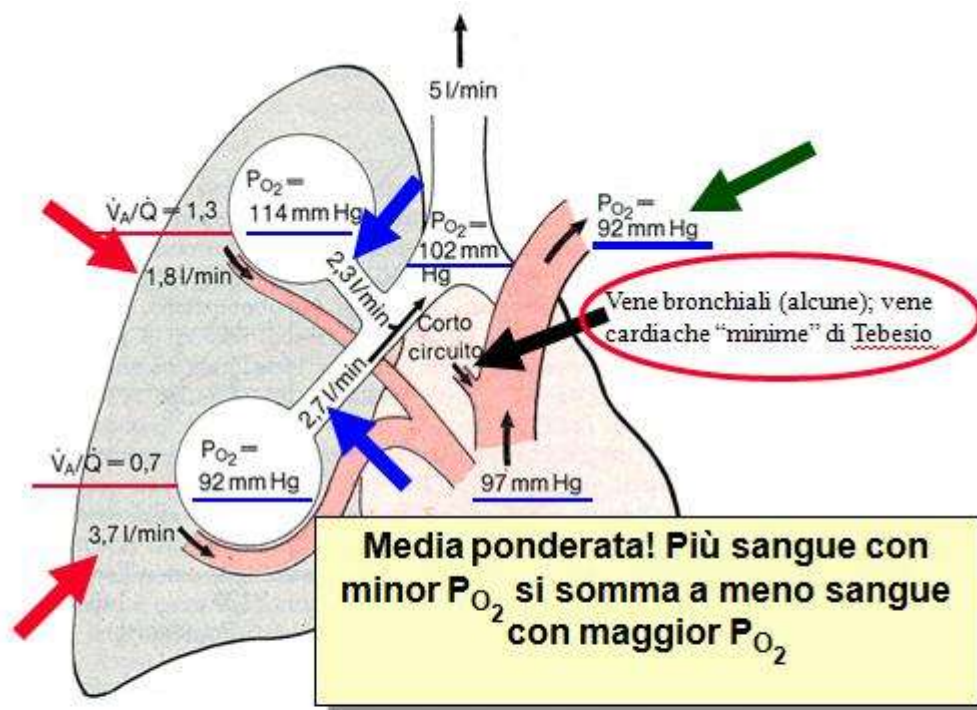



Fig. 21-26. Influenza dell'inomogeneità regionali polmonari sull'arterializzazione del sangue. Il polmone è diviso per semplificazione in due unità diversamente ventilate e perfuse, come indicato dai valori riportati. Come conseguenza dell'inomogeneità funzionali e del cortocircuito di sangue veno-arterioso si produce una differenza di 10 mmHg nella pressione parziale di O_2 fra aria alveolare media e sangue aterioso

2,3l di aria vanno in alto e si combinano con 1,8l di sangue. Il rapporto nella metà superiore è 1,3. In basso del flusso aereo vanno 2,7l ma il flusso ematico è 3,7l quindi il rapporto è 0,7. La media della pO_2 nella parte alta con la pO_2 della parte bassa dà come valore 103mmHg. Tuttavia se andiamo a misurare realmente la pressione parziale di O_2 nelle vene polmonari troviamo che è 97mmHg. Perché 97 è la media ponderata fra una quantità più grande di sangue con minor ossigeno e una quantità minore di sangue con contenuto maggiore di ossigeno (3,7l che si sono riempiti di ossigeno a una pressione di 92mmHg e 1,8l che si sono riempiti a 114mmHg).

Un'altra quota di sangue si aggiunge dentro il cuore sinistro attraverso le vene cardiache minime di Tebesio che drenano il circolo coronarico, e questo è il motivo per cui dall'aorta in giù troviamo un altro salto: da 102mmHg del capillare alveolare a 97 fino a 92mmHg.

Lezione di Fisiologia I e biofisica del 20/12/2012

Tommaso Baroni 20/12/12

Brevi chiarimenti sull'acidosi e alcalosi (lezione precedente). Il ph rispettivamente diminuisce e aumenta a seconda che aumentino o diminuiscano gli ioni idrogeno. Nel caso di **acidosi respiratoria** si ha un aumento di produzione-idratazione-dissociazione di CO2 mentre nell'alcalosi una diminuzione. Se parlassimo di **acidosi metabolica** facciamo invece riferimento ai prodotti acidi del metabolismo (acido lattico in caso di respirazione anaerobia del muscolo, o acidi fosforici ecc.).Il ph dell'organismo (con tassi un po' più elevati rispetto ai valori teorico tecnici e range più rigido) è basico tra 7.36 e 7.40 nel sangue rispettivamente venoso e arterioso con limiti tessutali estremi da 7.35 e 7.45. per cui da 7.35 in giù si parla di acidosi (in termini chimici il ph sarebbe

ancora basico) da 7.45 in su si ha alcalosi, con valori tollerabili (ancora compatibili con la vita) più bassi fino a 6.8 con iperacidosi e alti fino a 7.8 con iperalcalosi.

Altri valori da chiarire sono i limiti di **ipossia** (livello di ossigeno insufficiente a mantenere un metabolismo aerobico adeguato allo svolgimento delle normali attività cellulari) che possono essere locali e quindi difficilmente valutabili, per cui non esiste una definizione numerica più definita. La **respiratoria ippossiemica** o **ipossica** è una diminuzione della p parziale dell'O_2 dovuta ad'una alterazione del rapporto di ventilazione-perfusione più frequentemente, oppure riduzione di ventilazione polmonare (ostruzione vie aeree, depressione centri respiratori, pneumotorace), diminuzione della diffusione (costrizione bronchoalveolare, presenza di liquidi e infiammazione negli alveoli), diminuzione pressione parziale di ossigeno (alte quote, dove non si ha diminuzione della p parziale CO_2 come negli altri casi) o shunt.

Anemia si ha se la p parziale d'ossigeno (indipendente dalla quantità) è normale ma il contenuto di ossigeno è diminuito perché c'è poca Hb che lo trasporta o in grado di trasportarlo. Nelle forme stagnanti circolatorie si ha un'insufficienza circolatoria cardiaca oppure problemi a livello locale (insufficiente perfusione a livello del territorio periferico). Nella forma istotossica è tutto normale o addirittura elevato (pressione parziale e quantità di ossigeno) perchè non funzionano i meccanismi di utilizzo di O_2 da parte delle cellule (avvelenamento da cianuro che inibisce la catena respiratoria).

La **ciànosi** (colore bluastro della superficie corporea) si ha se i livelli di Hb deossigenata sono minori di 5 g ogni 100 ml di sangue arterioso (range nella norma se di 14-15 g ogni 100 ml di sangue), per cui può essere assente in caso di anemie-ipossie (il tasso deve scendere al di sotto dei 5 g per 100 ml) oppure si può avere ciànosi in caso di policitemie-poliglobulie.

Breve digressione cu curve di associazione-dissociazione dell'Hb, legame con O_2 o CO_2, meccanismo di dissociazione-associazione e idratazione di CO_2 (concetti di biochimica che vanno integrati).

CONTROLLO CENTRALE E REGOLAZIONE CHIMICA DEL RESPIRO

Meccanismi legati a riflessi per via nervosa su muscoli striati respiratori e regolazioni chimiche basate sulla rilevazione di modificazioni della composizione sanguigna (meccanismi a feedback). I meccanismi di controllo forniscono

1) un ritmo automatico e alternato ai muscoli scheletrici (grazie al bulbo e in piccola parte al ponte encefalico tramite nervi spinali come il frenico),

2) rispondono ad esigenze metaboliche sulla base di variazioni di pressioni parziali (chemocettori periferici come i glomi e centrali),

3) rispondono a variazioni meccaniche legate alla postura (meccanismi polmonari che dipendono da meccanoccettori polmonari che comunicano tramite il nervo vago) e

4) rispondono ad esigenze di comportamenti volontari e non ventilatori durante la fonazione e la deglutizione (tramite le vie discendenti corticospinali che presiedono l'attività dei motoneuroni).

La respirazione è permessa da **muscoli striati respiratori** e diaframma volontari e si può valutare il potenziale d'azione dei nervi respiratori come il frenico e gli intercostali o i tempi dell'espirazione e inspirazione tramite neurogramma. Temporalmente si deve distinguere tra la **fase inspiratoria**, la **fase E1 espiratoria** (post-inspiratoria) dove non c'è impulso nervoso a livello dei nervi respiratori ma ripresa di attività del nervo frenico e diaframma (si pensa sia un meccanismo di controllo del ritorno elastico per evitare che il polmone torni più velocemente) e la **fase E2 espiratoria** propriamente detta (c'è attività dei nervi respiratori).

I **centri** (terminologia un po' datata perché sono più circuiti e reti diffuse) respiratori sono situati nel tronco encefalico (dal mesencefalo in giù). Lesioni del sistema nervoso permettono di valutare la funzione dei diversi territori in negativo (analisi ottocentesca). Nella sezione tra mesencefalo e ponte (vedi slide) il ritmo di impulso dei vaghi tagliati risulta con volumi di corrente più elevati rispetto a quelli dei vaghi ancora integri (viene meno il riflesso di Hering-Breur e quindi le informazioni meccaniche). Nella sezione medio-pontina la respirazione è simile alla sezione precedente con volumi di corrente normalmente più alti se i vaghi sono intatti, ma continuo se recisi con apnea respiratoria poiché al tempo si pensava ci fosse un centro pneumotassico (in grado di interrompere il ritmo respiratorio continuo e poi rinominato nucleo parabranchiale mediale di Kolliker-Fuse) che regolava un secondo centro apneustico più. Nella terza sezione bulbo-pontina si segna il confine tra centro apneustico e bulbare e ciò induce respiro irregolare e incompatibile con la sopravvivenza ("gasping").

Le nuove scoperte hanno portato a pensare che non ci siano centri ben definiti ma gruppi neuronali attivi nelle diverse fasi di respirazione dorsali se prevalentemente inspiratori e ventrali se misti. Il nucleo parabranchiale mediale di Kolliker-Fuse o

respiratorio pontino non ha un effetto apneustico in quanto si è capito dopo che aumentando la T o dopo alcuni giorni dalla recisione effettuata su cavia, l'apneusi scompariva, per cui c'era un effetto aspecifico dovuto alla sostanza reticolare pontina responsabile della rigidità da decerebrazione. Il ruolo di pacemaker sarebbe da attribuire infatti al complesso di Botzinger e Prebotzinger (nel bulbo), i cui nomi derivano da un vino tedesco mentre i neuroni inspiratori si troverebbero nel bulbo dorsale e ventrale e quelli espiratori ventrali (attività alternata tra gruppi nervosi diversi a seconda delle diverse fasi della respirazione!).

Ci sono neuroni inspiratori precoci, inspiratori tardivi, inspiratori a rampa, post-inspiratori, espiratori a rampa, pre-espiratori ecc. L'attività di ogni gruppo neuronale si può misurare tramite neurogrammi del nervo frenico. Il modello a rete prevede quindi una struttura retiforme che a partire dai complessi Botzinger e Prebotzinger comprende anche gruppi ventrali e dorsali che li influenzano tramite stimoli eccitatori o inibitori.

La **regolazione chimica** è permessa da glomi a livello della biforcazione carotidea (glomi o paragangli carotidei che ricevono 1-2 L di sangue al m ogni 100 g da cui estraggono elevate quantità di ossigeno che permettono di registrare piccole variazioni di flusso) e arco aortico (glomi aortici). Sono enterocettori (chemocettori nello specifico) che rilevano variazioni di pressione parziale di ossigeno, anidride carbonica e ph, aumentando la loro scarica se diminuisce la pO_2 agendo sui muscoli respiratori per via riflessa. A livello molecolare si pensa che ci siano proteine simili all'eme e sensibili all'O_2, legate a canali del potassio o calcio (il docente sorvola dicendo che si sa poco). Se in ascisse si ha pO_2 arterioso e in ordinate ventilazione al minuto l'iperbole comincia a salire ai 60 mmHg che corrisponde alla parte più ripida della curva (sigmoide) di desaturazione di Hb. L'ipossia istotossica è un caso anomalo in quanto il sangue è carico di O_2 e il cianuro stimola i chemocettori ma i tessuti non riescono ad assorbirlo (aumenta la ventilazione ma è inutile..morte atroce). Se diminuisce la pO_2 infatti, aumenta la ventilazione e diminuisce la pCO_2 al fine di compensare la relazione tra i due gas. Se si mantenesse costante la pCO_2 la curva sarebbe più ripida, per cui ha un notevole effetto sulla pO_2.

I chemocettori centrali del tronco (ce ne sono anche nel cervelletto) sono sensibili a pCO_2 attraverso variazioni del ph rilevati nel liquor rilevando idrogenino derivati solo dalla dissociazione-associazione di CO_2 che dal liquor passa nell'interstizio, dato che gli ioni idrogeno non passano direttamente attraverso la barriera ematoencefalica. La risposta sarà più lenta e ci sono pochi tamponi, dunque la risposta è ripida e si ha un compenso più lento da HCO_3^- (è poco presente sia nel liquor che nell'interstizio). Quindi la pCO_2 è rilevata sia da chemocettori periferici sia centrali, ma dipende per il 70% da quelli centrali. Il ph agisce sui chemocettori, ma gli H^+ derivati non dalla CO_2 sono rilevati solo da quelli periferici (l'acidosi metabolica è rilevata solo dai chemocettori periferici quindi).